



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(21) Broj prijave:

HR P20020453A A2



HR P20020453A A2

(12) **PRIJAVA PATENTA**

(51) Int. Cl.⁷: C 07 D 487/02
A 61 K 31/41
A 61 P 35/00

(22) Datum podnošenja prijave patenta:

23.05.2002.

(43) Datum objave prijave patenta:

31.12.2003.

(71) Podnositelj prijave:

(72) Izumitelj:

Pliva d.d., Ulica grada Vukovara 49, 10000 Zagreb, HR
Mladen Merčep, Majstora Radonje 10, 10000 Zagreb, HR
Milan Mesić, Slavonskog 8, 10000 Zagreb, HR
Dijana Pešić, Prokljanska 18, 22000 Šibenik, HR
Renata Rupčić, Našička 5, 10000 Zagreb, HR

(54) Naziv izuma:

1,3-DIAZA-DIBENZOAZULENI KAO INHIBITORI PRODUKCIJE FAKTORA NEKROZE TUMORA
I MEĐUPRODUKTI ZA NJIHOVU PRIPRAVU

(57) Sažetak:

Ovaj izum odnosi se na derivate 1,3-diaza-dibenzoazulena, njihove farmakološki prihvatljive soli i solvate, postupke i međuprodukte za njihovu pripremu, kao i na njihove anti-inflamatorne učinke, a posebno na inhibiciju produkcije faktora nekroze tumora- α (TNF- α od engl. tumor necrosis factor- α), inhibiciju produkcije interleukina-1 (IL-1) te na njihovo analgetsko djelovanje.

HR P20020453A A2

OPIS IZUMA

Ovaj izum odnosi se na derivate 1,3-diaza-dibenzoazulena, njihove farmakološki prihvatljive soli i solvate, postupke i međuprodukte za njihovu pripravu, kao i na njihove anti-inflamatorne učinke, a posebno na inhibiciju produkcije faktora nekroze tumora- α (TNF- α) od engl. tumor necrosis factor- α), inhibiciju produkcije interleukina-1 (IL-1) te na njihovo analgetsko djelovanje.

Stanje na području tehnike

Postoji nekoliko literaturnih podataka koji se odnose na različite derivate 1,3-diaza-dibenzoazulena i njihovu pripravu. Poznato je da derivati 1,3-diaza-dibenzoazulena i njihove soli pokazuju anti-inflamatorno djelovanje i predstavljaju novu klasu spojeva spomenutog učinka. Tako je u seriji patenata (U.S. Pat. Br. 3,711,489; U.S. Pat. Br. 3,781,294 i CA Pat. Br. 967,573) opisana priprava dibenzoazulena imidazolskog reda s različitim supstituentima na položajima 2 kao što su: trifluorometil, piridil, naftil, fenil i supstituirani fenil. Slično djelovanje pokazuju i odgovarajući imidazoli s alkilno supstituentima na položaju 2 (U.S. Pat. Br. 4,198,421; EP Pat. Br. 372,445 i WO Pat. prijava Br. 9,118,885).

Također, poznati su i 1-tia-dibenzoazuleni s aminoalkiloksi supstituentima na tienskom prstenu, koji pokazuju anti-inflamatorno djelovanje (WO Pat. prijava Br. 01/878990). Prema našim saznanjima i dostupnim literaturnim podacima, dibenzoazuleni imidazolskog reda koji na imidazolskom prstenu imaju hidroksilalkil, alkiloksi, aminoalkiloksi, karboksil, acetil ili amino skupinu, a koji su predmet ovog izuma, nisu do sada pripremljeni niti opisani. Isto tako, nije poznato da bi takvi spojevi posjedovali anti-inflamatorno i/ili analgetsko djelovanje što je također predmet ovog izuma.

TNF- α je definiran kao serumski faktor induciran endotoksinom koji uzrokuje nekrozu tumora *in vitro* i *in vivo* (Carswell EA et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1975, 72:3666-3670). Osim antitumorske aktivnosti, TNF- α posjeduje i brojne druge biološke aktivnosti važne u homeostazi organizma te u patofiziološkim stanjima. Glavni izvori TNF- α su monociti-makrofazi, T-limfociti i mastociti.

Do povećanog interesa za pronalaženje novih inhibitora TNF- α kao mogućih potentnih lijekova za reumatoidni artritis (RA), dovelo je otkriće da anti-TNF- α protutijela (cA2) imaju učinak u tretiranju oboljelih od RA (Elliott M et al., *Lancet*, 1994, 344:1105-1110). Reumatoidni artritis je autoimuna kronična upalna bolest karakterizirana ireverzibilnim patološkim promjenama na zglobovima. Osim u liječenju RA, TNF- α antagonisti mogu se primijeniti i kod brojnih patoloških stanja i bolesti kao što su spondilitis, osteoartritis, gilit i ostala artritična stanja, sepsa, septički šok, toksični šok sindrom, atopijski dermatitis, kontaktni dermatitis, psorijaza, glomerulonefritis, lupus eritematosus, skleroderma, astma, kaheksija, kronična opstruktivna plućna bolest, kongestivni zastoj srca, rezistencija na inzulin, plućna fibroza, multipla skleroza, Chronova bolest, ulcerativni kolitis, virusne infekcije i AIDS.

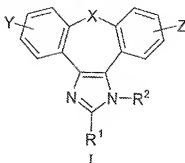
Neki od dokaza koji upućuju na biološku važnost TNF- α dobiveni su *in vivo* eksperimentima na miševima kojima su inaktivirani geni za TNF- α ili njegov receptor. Takve su životinje rezistentne na kolagenom inducirani artritis (Mori L et al., *J. Immunol.*, 1996, 157:3178-3182) i na endotoksinom izazvani šok (Pfeffer K et al., *Cell*, 1993, 73:457-467). U pokusima sa životinjama kod kojih je razina TNF- α povišena, dolazi do kroničnog upalnog poliartritisa (Georgopoulos S et al., *J. Inflamm.*, 1996, 46:86-97; Keffer J et al., *EMBO J.*, 1991, 10:4025-4031) koji ima sličnost sa RA i čiju sliku ublažavaju inhibitori produkcije TNF- α . Tretman ovakvih upalnih i patoloških stanja obično uključuje aplikaciju nesteroidnih protupalnih lijekova, a u težim oblicima daju se soli zlata, D-penicilinamin ili metotreksat. Navedeni lijekovi djeluju simptomatski, ali ne zaustavljaju patološki proces. Novi pristup u terapiji reumatoidnog artritisa zasniva se na lijekovima kao što su tenidap, leflunomide, ciklosporin, FK-506 te na biomedikulama koje neutraliziraju djelovanje TNF- α . Na tržištu se trenutno nalazi fuzijski protein solubilnog receptora za TNF- α etanercept (Enbrel, Immunex/Wyeth) te kimeričko monoklonsko protutijelo miša i čovjeka, infliximab (Remicade, Centocor). Osim u terapiji RA, etanercept i infliximab odobreni su i u liječenju Chronove bolesti (*Exp. Opin. Invest. Drugs*, 2000, 9:103).

U optimalnoj terapiji RA uz inhibiciju sekrecije TNF- α važna je i inhibicija sekrecije IL-1, jer je IL-1 važan citokin u staničnoj regulaciji i imunoregulaciji te u patofiziološkim stanjima kao što je upala (Dinarello CA et al., *Rev. Infect. Disease*, 1984, 6:51). Poznate biološke aktivnosti IL-1 su: aktivacija T-stanica, indukcija povišene temperature, stimulacija sekrecije prostaglandina ili kolagenaze, kemotaksija neutrofila te smanjenje nivoa željeza u plazmi (Dinarello CA, *J. Clinical Immunology*, 1985, 5:287). Poznata su dva receptora na koji se IL-1 može vezati: IL-1RI i IL-1RII. Dok IL-1RI veže IL-1 kao i IL-1RI, on može djelovati kao negativni regulator učinaka IL-1. Osim tog mehanizma regulacije prijenosa signala, u stanicama je prisutan još jedan prirodni antagonist IL-1 receptora (IL-1ra). Ovaj protein veže se na IL-1RI, ali ne dovodi do njegove pobude. Potentnost IL-1ra u zaustavljanju IL-1 potaknutog prijenosa signala nije velika te je potrebna 500 puta veća koncentracija IL-1ra od koncentracije IL-1 da bi se postigao prekid u prijenosu signala. Rekombinantni humani IL-1ra (Amgen) klinički je testiran (Bresnihan B et al., *Arthritis. Rheum.*, 1996, 39:73) i dobiveni rezultati ukazuju na poboljšanje kliničke slike kod RA pacijenata u odnosu na placebo. Ovi rezultati upućuju na važnost inhibicije djelovanja IL-1 pri tretiranju bolesti kod kojih je produkcija IL-1 poremećena, kao što je RA.

Budući da postoji sinergijsko djelovanje TNF- α i IL-1, dualni TNF- α i IL-1 inhibitori mogu se primjenjivati u tretiranju stanja i bolesti vezanih uz povećano lučenje TNF- α i IL-1.

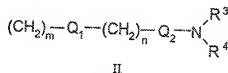
Rješenje tehničkog problema

Ovaj izum odnosi se na spojeve 1,3-diaza-dibenzozulena formule I:



gdje

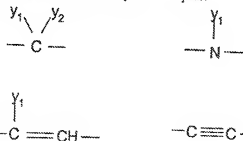
- 10 X može biti CH₂, ili heteroatom kao O, S, S(=O), S(=O)₂, ili NR⁴ gdje je R⁴ vodik ili zaštitna skupina;
 Y i Z neovisno jedan o drugom označavaju jedan ili više istovjetnih ili različitih supstituenata vezanih na bilo koji raspoloživi ugljikov atom, a koji mogu biti halogen, C₁-C₄-alkil, C₂-C₄-alkinil, halo-C₁-C₄-alkil, hidroksi, C₁-C₄-alkoksi, trifluormetoksi, C₁-C₄-alkanoil, amino, amino-C₁-C₄-alkil, N-(C₁-C₄-alkil)amino, N,N-di(C₁-C₄-alkil)amino, tiol, C₁-C₄-alkiltio, sulfonil, C₁-C₄-alkilsulfonil, sulfinil, C₁-C₄-alkilsulfinil, karboksi, C₁-C₄-alkoksikarbonil, cijano, nitro;
 15 R¹ može biti halogen, hidroksi, C₁-C₇-alkoksi, arioksi, amino, N-(C₁-C₇-alkil)amino, N,N-di(C₁-C₇-alkil)amino, C₁-C₇-alkilamino, amino-C₁-C₇-alkoksi, C₁-C₇-alkanoil, aroil, C₁-C₇-alkanoiloksi, karboksi, po potrebi supstituiran C₁-C₇-alkiloksikarbonil ili arioksikarbonil, karbamoil, N-(C₁-C₇-alkil)karbamoil, N,N-di(C₁-C₇-alkil)karbamoil, cijano, nitro
 20 ili supstituent prikazan formulom II:



II

gdje

- 25 R¹ i R⁴ istovremeno ili neovisno jedan o drugom mogu biti vodik, C₁-C₄-alkil, aril ili zajedno s N imaju značenje po potrebi supstituiranog heterocikla ili heteroarila;
 m ima značenje cijelog broja od 1 do 3;
 n ima značenje cijelog broja od 0 do 3;
 Q₁ i Q₂ neovisno jedan o drugom imaju značenje kisika, sumpora ili skupine:



gdje supstituenti

- 30 Y₁ i Y₂ neovisno jedan o drugom mogu biti vodik, halogen, po potrebi supstituiran C₁-C₄-alkil ili aril, hidroksi, C₁-C₄-alkoksi, C₁-C₄-alkanoil, tiol, C₁-C₄-alkiltio, sulfonil, C₁-C₄-alkilsulfonil, sulfinil, C₁-C₄-alkilsulfinil, cijano, nitro, ili zajedno čine karbonilnu ili imino skupinu;
 35 R² ima značenje vodika, po potrebi supstituiranog (C₁-C₇-alkila ili arila) ili zaštitne skupine: formil, C₁-C₇-alkanoil, C₁-C₇-alkoksikarbonil, arilalkiloksikarbonil, aroil, arilalkil, C₁-C₇-alkilsilil, kao i na njihove farmakološki prihvatljive soli i solvate.

Izraz "halo", "hal" ili "halogen" odnosi se na atom halogena, koji može biti: fluor, klor, brom ili jod.

Izraz "atkil" odnosi se na alkilne skupine koje imaju značenje alkana iz kojih su izvedeni radikali koji mogu biti ravnančani, razgranati ili ciklički ili pak kombinacija ravnančanih i cikličkih te razgranatih i cikličkih. Preferirani ravnančani ili razgranati alkili su npr. metil, etil, propil, *iso*-propil, butil, *sec*-butil i *tert*-butil. Preferirani ciklički alkili su npr. ciklopentil ili cikloheksil.

Izraz "haloalkil" odnosi se na alkilne skupine koje moraju biti supstituirane s najmanje jednim atomom halogena. Najčešći haloalkili su npr. klorometil, diklorometil, trifluorometil ili 1,2-diklorpropil.

Izraz "alkenil" odnosi se na alkenilne skupine koje imaju značenje ugljikovodičnih radikala koji mogu biti ravnančani, razgranati ili ciklički ili su pak kombinacija ravnančanih i cikličkih ili razgranatih i cikličkih, a imaju najmanje jednu ugljik-ugljik dvostruku vezu. Najčešći alkenili su etenil, propenil, butenil ili cikloheksenil.

Izraz "alkinil" odnosi se na alkinilne skupine koje imaju značenje ugljikovodičnih radikala koji su ravnančani ili razgranati i sadrže najmanje jednu, a najviše dvije trostruke ugljik-ugljik veze. Najčešći alkinili su npr. etinil, propinil ili butinil.

Izraz "alkoksi" odnosi se na ravnančane ili razgranate lance alkoksi skupine. Primjeri takvih skupina su metoksi, propoksi, prop-2-oksi, butoksi, but-2-oksi ili metilprop-2-oksi.

Izraz "aril" odnosi se na skupine koje imaju značenje aromatskog prstena npr. fenil, kao i na kondenzirane aromatske prstenove. Aril sadrži jedan prsten s najmanje 6 ugljikovih atoma ili dva prstena s ukupno 10 ugljikovih atoma te s naizmjenučnim dvostrukim (rezonantnim) vezama između ugljikovih atoma. Najčešće korišteni arili su npr. fenil ili naftil. Općenito, arilne skupine mogu biti vezane na ostatak molekule bilo kojim raspoloživim ugljikovim atomom direktnom vezom ili preko C₁-C₄-alkilenske skupine kao npr. metilenske ili etilenske.

Izraz "heteroaril" odnosi se na skupine koje imaju značenje aromatskih i djelomično aromatskih skupina monocikličkog ili bicikličkog prstena s 4 do 12 atoma od kojih je najmanje jedan heteroatom kao što su O, S ili N, pri čemu je raspoloživ dušikov ili ugljikov atom mjesto vezanja skupine za ostatak molekule bilo direktnom vezom ili preko ranije definirane C₁-C₄-alkilenske skupine. Primjeri ovog tipa su tiofenil, pirolil, imidazolil, piridinil, oksazolil, tiazolil, pirazolil, tetrazolil, pirimidinil, pirazinil, kinolinil ili triazinil.

Izraz "heterocikl" odnosi se na peteročlane ili šesteročlane potpuno zasićene ili djelomično nezasićene heterocikličke skupine koje sadrže najmanje jedan heteroatom kao što su O, S ili N pri čemu je raspoloživ dušikov ili ugljikov atom mjesto vezanja skupine za ostatak molekule bilo direktnom vezom ili preko ranije definirane C₁-C₄-alkilenske skupine. Najčešći primjeri su morfolinil, piperidinil, piperazinil, piroldinil, pirazinil ili imidazolil.

Izraz "alkanoil" skupina odnosi se na ravnančane lance acil skupine kao što su npr. formil, acetil ili propanoil.

Izraz "aroil" skupina odnosi se na aromatske acil skupine kao što je npr. benzoiil.

Izraz "po potrebi supstituirani" alkil odnosi se na alkilne skupine koje mogu biti po potrebi dodatno supstituirane s jednim, dva, tri ili više supstituenta. Takvi supstituenti mogu biti atom halogena (prvenstveno fluor ili klor), hidroksi, C₁-C₄-alkoksi (prvenstveno metoksi ili etoksi), tior, C₁-C₄-alkitio (prvenstveno metitio ili etitio), amino, N-(C₁-C₄)alkilamino (prvenstveno N-metilamino ili N-etilamino), N,N-di(C₁-C₄-alkil)amino (prvenstveno dimetilamino ili dietilamino), sulfonil, C₁-C₄-alkilsulfonil (prvenstveno metilsulfonil ili etilsulfonil), sulfinil, C₁-C₄-alkilsulfinil (prvenstveno metilsulfinil).

Izraz "po potrebi supstituirani" alkenil odnosi se na alkenilne skupine po potrebi dodatno supstituirane s jednim, dva ili tri atoma halogena. Takvi supstituenti mogu npr. biti 2-kloretenil, 1,2-dikloretenil ili 2-brom-propen-1-il.

Izraz "po potrebi supstituirani" aril, heteroaril ili heterocikl odnosi se na arilne, heteroarilne i heterocikličke skupine koje mogu biti po potrebi dodatno supstituirane s jednim ili dva supstituenta. Supstituenti mogu biti halogen (prvenstveno klor ili fluor), C₁-C₄-alkil (prvenstveno metil, etil ili izopropil), cijano, nitro, hidroksi, C₁-C₄-alkoksi (prvenstveno metoksi ili etoksi), tior, C₁-C₄-alkitio (prvenstveno metitio ili etitio), amino, N-(C₁-C₄)alkilamino (prvenstveno N-metilamino ili N-etilamino), N,N-di(C₁-C₄-alkil)amino (prvenstveno dimetilamino ili dietilamino), sulfonil, C₁-C₄-alkilsulfonil (prvenstveno metilsulfonil ili etilsulfonil), sulfinil, C₁-C₄-alkilsulfinil (prvenstveno metilsulfinil).

Kada X ima značenje NR², a R² značenje zaštitne skupine, onda se R² odnosi na skupine kao što su alkil (prvenstveno metil ili etil), alkanoil (prvenstveno acetil), alkoksikarbonil (prvenstveno metoksikarbonil ili *tert*-butoksikarbonil), arilmetoksikarbonil (prvenstveno benziloksikarbonil), arilil (prvenstveno benzoiil), arilalkil (prvenstveno benzil), alkilsilil (prvenstveno trimetilsilil) ili alkilsililalkoksilalkil (prvenstveno trimetilsililetoksimetil).

Kada R^2 i R^4 zajedno s N imaju značenje heteroarila ili heterocikla, to znači da takvi heteroarili ili heterocikli imaju barem jedan ugljikov atom zamijenjen atomom dušika preko kojeg su skupine povezane s ostatkom molekule. Primjeri takvih skupina su morfolin-4-il, piperidin-1-il, pirolidin-1-il, imidazol-1-il ili piperazin-1-il.

- 5 Izraz "farmaceutski prikladne soli" odnosi se na soli spojeva formule I, a uključuju npr. soli s C_1 - C_4 -alkilhalogenidima (prvenstveno metilbromidom, metilkloridom) (kvaterni amonijeve soli), anorganskim kiselinama (klorovodična, bromovodična, fosforna, metafosforna, dušična ili sumporna) ili organskim kiselinama (vinska, octena, limunska, maleinska, mliječna, fumaratna, benzojeva, suksinatna, metansulfonska ili p-toluensulfonska).
- 10 Neki spojevi formule I mogu s organskim ili anorganskim kiselinama ili bazama formirati soli te su i one uključene u ovaj izum.

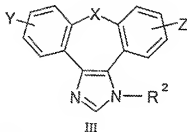
Solvati (najčešće hidrati) koje mogu tvoriti spojevi formule I ili njihove soli su također predmet ovog izuma.

- 15 Ovisno o prirodni pojedinih supstancij, spojevi formule I mogu imati geometrijske izomere te jedan ili više kiralnih centara, tako da mogu postojati enantiomeri ili diastereoizomeri. Ovaj izum odnosi se i na takve izomere i njihove smjese, uključujući i racemate.

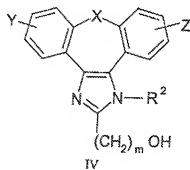
Ovaj izum odnosi se također na sve moguće tautomerne forme pojedinih spojeva formule I.

- 20 Daljnji predmet ovog izuma odnosi se na pripravu spojeve formule I prema postupcima koji uključuju:

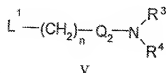
- a) za spojeve formule I, gdje R^1 ima značenje CHO formiranje spojeva formule III:



- 25 b) za spojeve formule I, gdje Q_1 ima značenje -O-, reakciju alkohola formule IV

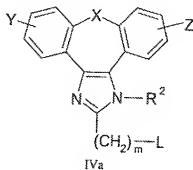


30 sa spojevima formule V:

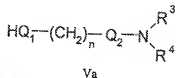


gdje L^1 ima značenje odlazeće skupine

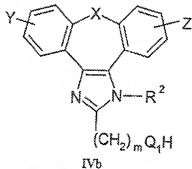
- 35 c) za spojeve formule I, gdje Q_1 ima značenje -O-, -NH-, -S-, ili -C≡C- reakciju spojeva formule IVa:



gdje L ima značenje odlazeće skupine
sa spojevima formule Va:



- d) za spojeve gdje Q₁ ima značenje -O-, -NH- ili -S-
reakciju spojeva formule IVb:



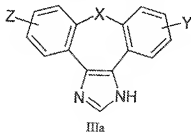
sa spojevima formule V, gdje L¹ ima značenje odlazeće skupine

- e) za spojeve gdje Q₁ ima značenje -C=C-
reakciju spojeva formule IVb, gdje Q₁ ima značenje karbonila, sa fosforinim ilidima.

Metode pripreve:

- a) Spojevi formule I, gdje R¹ ima značenje CHO mogu se dobiti formiliranjem spojeva formule III, gdje R² ima značenje zaštitne skupine djelovanjem *n*-butillitija pri sniženoj temperaturi od -80°C kroz vrijeme do 30 minuta, nakon čega se doda *N,N*-dimetilformamid i reakcija se nastavi pri sobnoj temperaturi. Produkti se mogu izolirati i pročistiti kristalizacijom ili kromatografijom na stupcu silikagela.

Polazni spojevi za pripravu spojeva formule III, odgovarajući dibenzo-azuleni formule IIIa:



poznati su od ranije ili su priredeni metodama opisanim za pripravu analognih spojeva.

Tako npr. spojevi formule III mogu se prirediti polazeći od α -diketona dibenzo-oksepina ili dibenzo-tiepins. Djelovanjem aldehida i anionijeva acetata na α -diketone dolazi do ciklizacije i formiranja kondenziranog imidazolskog prstena. Reakcijom s paraformaldehidom nastaje nesupstituirani imidazolski prsten. Sličan stijenje reakcija već je ranije opisan u literaturi (Lombardino JG et al., *J. Heterocyclic Chem.*, 1974, 11:17-21). Zaštitom slobodne NH skupine (WO Pat.prijava Br. 98/47892) spojeva formule IIIa djelovanjem spojeva formule IIb:



gdje L^2 ima značenje odlazeće skupine kao što je halogen (najčešće klor ili brom), nastaju spojevi III, kao smjesa 1 i 3-supstituiranih izomera. Reakcija se provodi u organskim otapalima kao što je dimetilsulfoksid, tetrahidrofur, benzen ili toluen uz dodatak jake baze kao što je natrijev hidrid pri povišenoj temperaturi od 50°C do 150°C kroz 1 do 5 sati. Sirovi produkt može se izolirati i pročistiti prekrystalizacijom ili kromatografijom na stupcu silikagela.

b) Spojevi formule I mogu se pripremiti reakcijom alkohola formule IV i spojeva formule V, gdje L^1 ima značenje odlazeće skupine koja može biti atom halogena (najčešće brom, jod ili klor) ili sulfoniloksi skupina (najčešće trifluormetilsulfoniloksi ili *p*-toluensulfoniloksi). Reakcija kondenzacije može biti provedena prema metodama koje su opisane za pripremu analognih spojeva (Menozzi G et al., *J. Heterocyclic Chem.*, 1997, 34:963-968 ili WO Pat prijava Br. 01/87890). Reakcija se provodi pri temperaturi od 20°C do 100°C, kroz 1-24, u dvofaznom sustavu (najbolje 50%-ni natrijev hidroksid/toluen) u prisutnosti phase-transfer katalizatora (najbolje benzil-trietil-amonij-klorid, benzil-trietil-amonij-bromid, cetil-trimetil-bromid). Nastali produkti su nakon obrade reakcijske smjese izolirani prekrystalizacijom ili kromatografijom na stupcu silikagela.

Polazni spojevi, alkoholi formule IV, mogu se prirediti iz spojeva formule I, gdje R^1 ima značenje pogodno funkcionalne skupine. Tako se npr. alkoholi formule IV mogu dobiti redukcijom aldehida, karboksilne ili alkiloksikarbonilne skupine (npr. metiloksikarbonil ili etiloksikarbonil) korištenjem metalnih hidrida kao što su litij-aluminij-hidrid ili natrij-bor-hidrid. Nadalje alkoholi formule IV mogu se pripremiti hidrolizom odgovarajućih estera u baznom ili kiselom mediju.

Polazni spojevi formule V poznati su od ranije ili su priređeni prema metodama koje su opisane za pripremu analognih spojeva.

c) Spojevi formule I prema ovom postupku mogu se pripremiti reakcijom spojeva formule IVa, gdje L ima značenje odlazeće skupine ranije definirane za L^1 i spojeva formule Va, gdje Q_1 ima značenje kisika, dušika, sumpora ili C_{1-6} . Najpogodnije reakcije kondenzacije literaturno su opisane reakcije nukleofilne supstitucije na zasićenom ugljikovom atomu.

Polazne spojeve formule IVa (najčešće halogenide) moguće je dobiti halogeniranjem (npr. bromiranje ili kloriranje) spojeva formule V uobičajenim sredstvima za halogeniranje (bromovodična kiselina, PBr_3 , $SOCl_2$ ili PCl_5) literaturno opisanim postupcima. Dobiveni spojevi mogu se izolirati ili se bez izolacije, kao pogodni intermedijeri, mogu koristiti za pripremu spojeva formule I.

Polazni spojevi formule Va od ranije su poznati ili su priređeni prema metodama koje su opisane za pripremu analognih spojeva.

d) Spojeve formule I, gdje Q_1 ima značenje -O-, -NH- ili -S- moguće je pripremiti kondenzacijom spojeva formule IVb i spojeva formule V, gdje L^1 ima značenje ranije definirane odlazeće skupine. Reakciju je moguće provesti kod reakcijskih uvjeta opisanih u Metodi b ili kod uvjeta literaturno opisanih reakcija nukleofilne supstitucije. Polazni alkoholi, amini ili tioli mogu se dobiti reakcijom vode, amonijaka ili sumporovodika sa spojevima IVa prema literaturno opisanim postupcima.

e) Alkoholi strukture IV mogu se oksidirati u odgovarajuće spojeve formule IVb, gdje Q_1 ima značenje karbonila, a koji dalje mogu reakcijom s odgovarajućim liliidnim reagensima rezultirati produženjem lanca i formiranjem alkenilnog supstituenta s karbonilnom ili esterskom skupinom kao što je opisano u HR Pat. prijava Br. 20000310.

Osim gore spomenutih reakcija, spojevi formule I mogu biti pripremljeni transformacijom drugih spojeva formule I te se podrazumijeva da ovaj izum obuhvaća i takve spojeve i postupke. Posebni primjer promjene funkcionalne skupine je reakcija aldehidne skupine s odabranim fosforinim liliidima, pri čemu dolazi do produženja lanca i formiranja alkenilnog supstituenta s karbonilnom ili esterskom skupinom kao što je to opisano u HR Pat. prijava Br. 20000310. Ove reakcije provode se u otapalima kao što su npr. benzen, toluen ili heksan pri povišenoj temperaturi (najčešće pri temperaturi vrenja).

Reakcijom spojeva formule IVa s 1-alkinom u baznom mediju (kao što je natrijev amid u amonijaku) dobivaju se spojevi formule I, gdje je Q_1 -C≡C-. Reakcijski uvjeti ovog postupka literaturno su opisani. U sličnim reakcijskim uvjetima (nukleofilna supstitucija) mogu se pripremiti različiti eterski, tieterski ili amini derivati.

Daljnji općeniti primjer transformacije je formiranje spojeva formule I postupcima kao npr. Vilsmeier-ovom acilacijom ili reakcijom *n*-butilititija i *N,N*-dimetilformamida. Reakcijski uvjeti ovih postupaka literaturno su poznati.

Hidrolizom spojeva formule I koji posjeduju nitrilnu, amidnu ili estersku skupinu moguće je pripremiti spojeve s karboksilnom skupinom, koji su pogodni intermedijeri za pripravu drugih spojeva s novim funkcionalnim skupinama kao što su npr. esteri, amidi, halogenidi, anhidridi, alkoholi ili amini.

Daljnja mogućnost promjene supstituenata u spojevima formule I reakcije su oksidacije ili redukcije. Najčešće korištena oksidacijska sredstva su peroksidi (vodikov peroksid, *m*-klorperbenzojeva kiselina ili benzoilperoksid), permanganani, kromatni ili perkloratni ion. Tako npr. oksidacijom alkoholne skupine piridinil-dikromatom ili piridinil-klorokromatom nastaje aldehidna skupina, koju je daljnjom oksidacijom moguće prevesti u karboksilnu skupinu. Oksidacijom spojeva formule I, gdje R¹ ima značenje sikla, s olovno-tetraacetatom u octenoj kiselini ili *N*-bromsukcinimidom uz katalitičku količinu benzoilperoksida, dobije se odgovarajući karbonilni derivat.

Selektivnom oksidacijom alkilno skupine moguće je pripremiti alkilsulfonilne ili alkilsulfonilne skupine.

Redukcija spojeva s nitro skupinom omogućava pripravu amino spojeva. Reakcija se odvija kod uobičajenih uvjeta katalitičke hidrogenacije ili elektrokemijskim načinom. Katalitičkom hidrogenacijom uz paladij na ugljenu moguće je alkenilne supstituente prevesti u alkinne ili nitrilnu skupinu u aminoalkil.

Različiti supstituenti aromatskog sustava u spojevima formule I mogu se uvesti standardnim reakcijama supstitucije ili uobičajenim promjenama pojedinih funkcionalnih skupina. Primjeri takvih reakcija su aromatske supstitucije, alkilacije, halogeniranje, hidroksiliranje kao i oksidacija ili redukcija supstituenata. Reagensi i reakcijski uvjeti literaturno su poznati. Tako se npr. aromatskom supstitucijom uvodi nitro skupina u prisutnosti koncentrirane dušične i sumporne kiseline. Korištenjem acilhalogenida ili alkilhalogenida moguće je uvođenje acilne skupine ili alkinne skupine. Reakcija se odvija uz prisutnost Lewis-ovih kiselina kao npr. aluminij(III)-klorida ili željezo(III)-klorida u uvjetima Friedel-Crafts reakcije. Redukcijom nitro skupine dobiva se amino skupina koja se reakcijom diazotiranja prevodi u dobru izlaznu skupinu koja može biti zamjenjena jednom od sljedećih skupina: H, CN, OH, Hal.

Da bi se spriječilo nepoželjno sudjelovanje u kemijskim reakcijama često je potrebno zaštititi određene skupine kao što su npr. hidroksi, amino, tio ili karboksil. U tu svrhu može se koristiti velik broj zaštitnih skupina (Green TW, Wuts PGM, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, 1999), a njihov odabir, upotreba i uklanjanje uobičajene su metode u kemijskoj sintezi.

Pogodna zaštita za amino ili alkilamino grupu su skupine kao npr. alkanolna (acetil), alkoksikarbonilna (metoksikarbonil, etoksikarbonil ili *tert*-butoksikarbonil); arilmetoksikarbonilna (benziloksikarbonil), aroil (benzoi) ili alkilsililna skupina (trimetilsilil ili trimetilsililetoksimetil). Uvjeti uklanjanja zaštitne skupine ovise o izboru i svojstvima te skupine. Tako se npr. acilne skupine kao što su alkanoli, alkoksikarbonil ili aroil mogu ukloniti hidrolizom u prisutnosti baze (natrijev ili kalijev hidroksid), *tert*-butoksikarbonil ili alkilsilil (trimetilsilil) mogu se ukloniti obradom pogodnom kiselinom (solna, sumporna, fosforna ili trifluorocetna), dok arilmetoksikarbonilna skupina (benziloksikarbonil) može biti uklonjena hidrogenacijom uz katalizator kao što je paladij na ugljenu.

Soli spojeva formule I mogu se prirediti opće poznatim postupcima kao npr. reakcijom spojeva formule I s odgovarajućom bazom ili kiselinom u pogodnom otapalu ili smjesi otapala npr. eterima (dietileter) ili alkoholima (etanol, propanol ili *iso*-propanol).

Daljnji predmet ovog izuma odnosi se na upotrebu predmetnih spojeva u liječenju inflamatornih bolesti i stanja, a posebno u svim bolestima i stanjima izazvanim prekonjuncijom lučenjem TNF- α i IL-1.

Efektivna doza inhibitora produkcije citokina ili medijatora upale koji su predmet ovog izuma ili farmakološki prihvatljive soli istih upotrebljivi su u proizvodnji lijekova za liječenje i profilaksu bilo kojeg patološkog stanja ili bolesti koji su izazvani prekonjuncijom nereguliranom produkcijom citokina ili medijatora upale.

Ovaj izum više se specifično odnosi na efektivnu dozu inhibitora TNF- α koja se može odrediti uobičajenim metodama.

Nadalje, ovaj izum odnosi se na farmaceutski pripravak koji sadrži efektivnu netoksičnu dozu spojeva koji su predmet ovog izuma kao i farmaceutski prihvatljive nosioce ili otapala.

Priprava farmaceutskih pripravaka može uključivati miješanje, granuliranje, tabletiranje i otapanje sastojaka. Kemijski nosači mogu biti kruti ili tekući. Kruti nosači mogu biti: laktoza, sukroza, talk, želatina, agar, pekin, magnezijev stearat, masne kiseline i sl. Tekući nosači mogu biti sirupi, ulja kao što su maslinovo, suncokretovo ili sojino, voda i sl. Slično

formu, nosač može još sadržavati i komponentu za usporeno otpuštanje aktivne komponente kao npr. gliceril monostearat ili gliceril distearat. Mogu biti primijenjeni razni oblici farmaceutskih pripravaka. Tako, ako je upotrijebljen kruti nosač, to mogu biti tablete, tvrde želatinozne kapsule, prašak ili zrnca koja se mogu davati u kapsulama per os. Količina tvrdog nosača može varirati, ali je uglavnom od 25 mg do 1 g. Ako je upotrijebljen tekući nosač, preparat bi bio u formi sirupa, emulzije, mekih želatinoznih kapsula, sterilnih injektibilnih tekućina kao što su ampule ili neovdenih tekućih suspenzija.

Spojevi koji su predmet ovog izuma mogu se aplicirati per os, parenteralno, lokalno, intranazalno, intrarektalno i intravaginalno. Parenteralni način ovdje ima značenje intravenozno, intramuskularno i subkutane aplikacije. Odgovarajuće pripravke spojeva koji su predmet ovog izuma moguće je primjenjivati u profilaksi, ali i u tretmanu upalnih bolesti koje su uzrokovane prevelikom nereguliranom produkcijom citokina ili medijatora upale, u prvom redu TNF- α . Ovdje spadaju npr. reumatoidni artritis, reumatoidni spondilitis, osteoartritis te druga artritiska patološka stanja i bolesti, ekcemi, psorijaza i druga upalna stanja kože, upalne bolesti oka, Chronova bolest, ulcerativni kolitis i astma. Inhibitorski učinak spojeva koji su predmet ovog izuma na sekreciju TNF- α i IL-1 određen je sljedećim *in vitro* i *in vivo* eksperimentima:

Određivanje lučenja TNF- α i IL-1 u mononuklearnim stanicama periferne krvi čovjeka *in vitro*

Mononuklearne stanice humane periferne krvi (PBMC, od engleskog peripheral blood mononuclear cells) pripravljene su iz heparinizirane pune krvi nakon odvajanja PBMC na Ficoll-PaqueTM Plus (Amersham-Pharmacia). Za određivanje razine TNF- α 3.5×10^5 stanica kultivirano je u ukupnom volumenu od 200 μ L, 18 do 24 sata na mikrotitratskim pločicama sa ravnim dnom (96 bunarića, Falcon) u RPMI 1640 mediju u koji je dodano 10% FBS (Fetal Bovine Serum, Biowhitaker) prethodno inaktiviranog na 56°C/30 min, 100 jedinica/mL penicilina, 100 mg/mL streptomicina i 20 mM HEPES (GIBCO). Stanice su inkubirane na 37 °C u atmosferi s 5% CO₂ i 90% vlage. U negativnoj kontroli (NK) stanice su kultivirane samo u mediju, dok je lučenje TNF- α u pozitivnoj kontroli (PK) pobuđeno dodatkom i ng/mL lipopolisaharida (LPS, *E. coli* serotype 0111:B4, SIGMA). Učinak testiranih supstanci na lučenje TNF- α ispitivan je nakon njihova dodatka u kulture stanica stimuliranih LPS-om (TS). Razina TNF- α u staničnom supernatantu određena je postupkom ELISA prema sugestijama proizvođača (R&D Systems). Osjetljivost testa bila je < 3 pg/mL TNF- α . Razina IL-1 određena je u testu u istim uvjetima i jednakin brojem stanica te jednakom koncentracijom stimulusa postupkom ELISA (R&D Systems). Postotak inhibicije produkcije TNF- α ili IL-1 izračunat je formulom:

$$\% \text{ inhibicije} = [1 - (\text{TS-NK}) / (\text{PK-NK})] \times 100.$$

IC₅₀ vrijednost definirana je kao ona koncentracija supstance kod koje je inhibirano 50% produkcije TNF- α .

Aktivni su spojevi koji pokazuju IC₅₀ sa 20 μ M ili nižim koncentracijama.

Određivanje lučenja TNF- α i IL-1 u peritonealnim makrofazima miša *in vitro*

Za dobivanje peritonealnih makrofaga, mužjaci Balb/C mišjev soja stari 8 do 12 tjedana injicirani su i.p. s 300 μ g zimošana (SIGMA) otopljenog u fosfatnom puferu (PBS) u ukupnom volumenu od 0,1 mL/mišu. Nakon 24 sata miševi su eutanazirani u skladu sa Zakonom o dobrobiti laboratorijskih životinja. Peritonealna supljina isprana je s 5 mL sterilne fiziološke otopine. Dobiveni peritonealni makrofazi isprani su dva puta sterilnom fiziološkom otopinom, te nakon zadnjeg centrifugiranja (350 g/10 min) resuspendirani u RPMI 1640 kojem je dodano 10% udjela FBS-a. Za određivanje lučenja TNF- α 5×10^6 stanica/bunariću kultivirano je u ukupnom volumenu od 200 μ L, 18 do 24 sata u mikrotitratskim pločicama sa ravnim dnom (96 bunarića, Falcon) u RPMI 1640 mediju u koji je dodano 10% toplinom inaktiviranog fetalnog seruma goveda (FBS, Biowhitaker), 100 jedinica/mL penicilina, 100 mg/mL streptomicina, 20 mM HEPES i 50 mM 2-merkaptoetanol (sve od GIBCO). Stanice su inkubirane na 37°C u atmosferi s 5% CO₂ i 90% vlage. U negativnoj kontroli (NK) stanice su kultivirane samo u mediju dok je lučenje TNF- α u pozitivnoj kontroli (PK) pobuđeno dodatkom 10 ng/mL lipopolisaharida (LPS, *E. coli* serotype 0111:B4, SIGMA). Učinak supstanci na lučenje TNF- α ispitivan je nakon njihova dodatka u kulture stanica stimuliranih LPS-om (TS). Razina TNF- α i IL-1 u staničnom supernatantu određena je postupkom ELISA specifičnom za TNF- α ili IL-1 (R&D Systems, Biosource). Razina IL-1 određena je u testu identičnom testu za TNF- α ELISA-postupkom (R&D Systems). Postotak inhibicije produkcije TNF- α ili IL-1 izračunat je formulom:

$$\% \text{ inhibicije} = [1 - (\text{TS-NK}) / (\text{PK-NK})] \times 100.$$

IC₅₀ vrijednost definirana je kao ona koncentracija supstance kod koje je inhibirano 50% produkcije TNF- α . Aktivni su spojevi kojima je IC₅₀ 10 μ M ili manji.

In vivo model LPS-om inducirane prekomjerne sekrecije TNF- α ili IL-1 u miševa

TNF- α ili IL-1 sekrecija u miševa bila je izazvana po prethodno opisanoj metodi (Badger AM et al., *J. Pharmac. Env. Therap.*, 1996, 279:1453-1461.). U testu su korišteni Balb/C mužjaci, 8-12 tjedana starosti, u grupama od 6-10 životinja. Životinje su tretirane p.o. bilo samo otapalom (u negativnoj i pozitivnoj kontroli), bilo otopinama supstanci 30 min prije no što su tretirane i.p. LPS-om (*E. coli* serotip 0111:B4, Sigma) u dozi od 1-25 μ g/životinji. Dva sata kasnije životinje su eutanizirane pomoću i.p. injekcije Roumpun-a (Bayer) i Ketanest-a (Park-Davis). Uzorak krvi od svake životinje uziman je u "Vacutainer" tube (Becton Dickinson) te je plazma odvojena prema uputama proizvođača. Razina TNF- α u plazmi bila je određena pomoću ELISA-postupka (Biosource, R&D Systems) prema postupku propisanom od proizvođača. Osjetljivost testa bila je < 3 pg/mL. TNF- α Razina IL-1 određena je ELISA-postupkom (R&D Systems). Postotak inhibicije produkcije TNF- α ili IL-1 izračunavan je formulom:

$$\% \text{ inhibicije} = [1 - (\text{TS-NK})/(\text{PK-NK})] * 100.$$

Aktivni su spojevi koji kod doze od 10 mg/kg pokazuju 30% inhibicije produkcije TNF- α ili više.

"Writhing" test za analgetsku aktivnost

U ovom testu bol se izaziva injekcijom iritanta, najčešće octene kiseline, u peritonealnu šuplinu miša. Životinje reagiraju karakterističnim istezanjima po kojima je test dobio ime. (Collier HOF et al., *Pharmac. Chemother.*, 1968, 32:295-310; Fukawa K et al., *J. Pharmacol. Meth.*, 1980, 4:251-259; Schweizer A et al., *Agents Actions*, 1988, 23:29-31). Test je pogodan za određivanje analgetske aktivnosti spojeva. Postupak: korišteni su Balb/C miševi (Charles River, Italy) starosti 8-12 tjedana, muškog spola. Kontrolna grupa dobila je p.o. metil-celulozu 30 minuta prije i.p. aplikacije octene kiseline u koncentraciji od 0.6%, a test-grupe su dobile p.o. standard (aceticil-salicilnu kiselinu) ili test supstance u metil-celulozi 30 minuta prije i.p. aplikacije 0.6%-tne octene kiseline (volumen 0.1 mL/10 g). Miševi su smješteni pojedinačno pod staklene lijevke te se tijekom 20 minuta bilježilo broj istezanja za svaku životinju. Postotak inhibicije istezanja izračunavan je prema formuli:

$$\% \text{ inhibicije} = [(\text{srednja vrijednost broja istezanja u kontrolnoj grupi} - \text{broj istezanja u test grupi}) / \text{broj istezanja u kontrolnoj grupi}] * 100.$$

Aktivni su spojevi koji pokazuju analgetsku aktivnost kao i aceticil-salicilna kiselina ili bolju.

***In vivo* model LPS izazvanog šoka u miševa**

Korišteni su Balb/C miševi muškog spola stari 8-12 tjedana (Charles River, Italy). LPS izoliran iz *Serratia marcescens* (Sigma, L-6136) razrijeđen je u sterilnoj fiziološkoj otopini. Prva injekcija LPS dana je intradermalno u dozi od 4 μ g/mišu. 18-24 sata kasnije davan je LPS i.v. u dozi od 200 μ g/mišu. Kontrolna grupa dobila je dvije injekcije LPS-a na gore opisani način. Test grupe dobile su supstance p.o. pola sata prije svake aplikacije LPS-a. Promatrano je preživljenje nakon 24 sata.

Aktivni su spojevi kod kojih je preživljavanje kod doze od 30 mg/kg 40% ili bolje.

Spojevi iz Primjera 8 i Primjera 9 pokazuju aktivnost u najmanje dva ispitivana testa iako ovi rezultati predstavljaju samo ilustraciju biološke aktivnosti spojeva, ali ni u čemu ne ograničavaju ovaj izum.

POSTUPCI PRIPRAVE S PRIMJERIMA

Ovaj izum ilustriran je slijedećim primjerima koji ga ne limitiraju ni u kom pogledu.

Primjer 1

1-Metil-1H-8-oks-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-karbaldehid (15; Tablica I)

U otopinu spoja 5 (1,8 mmol) u suhom tetrahidrofuranu (10,0 mL) dodana je, uz miješanje pri -78°C, 1,6 M otopina *n*-butilitija u heksanu (5,4 mmol). Reakcijska smjesa miješana je 15 minuta pri -78°C, zatim je dodan suhi *N,N*-dimetilformamid (4,5 mmol) i reakcijska smjesa miješana je još 1 sat pri sobnoj temperaturi, potom je razrijeđena vodom te ekstrahirana etil-acetatom. Organski ekstrakt ispran je vodenom otopinom natrijevog klorida, osušen nad bezvodnim Na₂SO₄ i uparen pod sniženim tlakom. Nakon pročišćavanja uparenog ostatka kromatografijom na stupcu silikagela izoliran je uljasti produkt.

Prema gornjem postupku polazeći od spojeva 6-14 priređeni su spojevi:
1-metil-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-karbaldehid;

1-fenetil-1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-karbaldehid;

1-fenetil-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-karbaldehid;

1-(2-trimetilsilil-etoksimetil)-1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-karbaldehid;

1-(2-trimetilsilil-etoksimetil)-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-karbaldehid;

5-kloro-1-(2-trimetilsilil-etoksimetil)-1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-karbaldehid;

11-kloro-1-(2-trimetilsilil-etoksimetil)-1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-karbaldehid;

5-kloro-1-(2-trimetilsilil-etoksimetil)-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-karbaldehid;

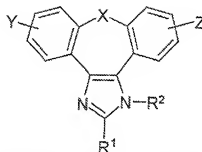
11-kloro-1-(2-trimetilsilil-etoksimetil)-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-karbaldehid (Tablica 1, spojevi 16-24).

Primjer 2

3-(1-Fenetil-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-il)-akrilna kiselina metilni ester (25; Tablica 1)

U otopinu spoja 18 (0,82 mmol) u toluenu (25,0 mL) dodan je uz miješanje metil(trifenilfosforaniliden)-acetat (0,82 mmol). Reakcijska smjesa je uz miješanje i refluks zagrijavana 3 sata, potom je ohlađena na sobnu temperaturu, razrijeđena vodom te ekstrahirana diklormetanom. Organski ekstrakt ispran je vodenom otopinom natrijevog klorida, osušen nad bezvodnim Na_2SO_4 i uparen pod sniženim tlakom. Nakon pročišćavanja uparenog ostatka kromatografijom na stupcu silikagela izoliran je kristalni produkt.

Tablica 1



Spoj	X	Y	Z	R ¹	R ²	MS (m/z)	¹ H NMR (ppm, CDCl ₃)
15	O	H	H	CHO	Me	MH ⁺ 277,4	9,97 (s, 1H), 7,94-7,29 (m, 8H), 4,22 (s, 3H)
16	S	H	H	CHO	Me	MH ⁺ 293,1	10,00 (s, 1H), 7,95-7,33 (m, 8H), 4,14 (s, 3H)
17	O	H	H	CHO	(CH ₂) ₂ Ph	MH ⁺ 367,5	9,94 (s, 1H), 7,92-7,16 (m, 13H), 4,89 (t, 2H), 3,14 (t, 2H)
18	S	H	H	CHO	(CH ₂) ₂ Ph	MH ⁺ 383,1	9,92 (s, 1H), 7,93-7,04 (m, 13H), 5,13-4,66 (m, 2H), 3,07-2,89 (m, 2H)
19	O	H	H	CHO	SEM ^a	MNa ⁺ 415,2	10,07 (s, 1H), 8,07-7,29 (m, 8H), 5,89 (s, 2H), 3,88 (t, 2H), 1,03 (t, 2H), 0,03 (s, 9H)
20	S	H	H	CHO	SEM	MNa ⁺ 431,1	10,03 (s, 1H), 7,95-7,34 (m, 8H), 6,11-5,41 (m, 2H), 3,86-3,66 (m, 2H), 1,00-0,89 (m, 2H), 0,03 (s, 9H)
21	O	5-Cl	H	CHO	SEM	MNa ⁺ MeOH 481,1	9,99 (s, 1H), 8,08-7,23 (m, 7H), 5,88 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 1,03 (t, 2H), 0,03 (s, 9H)
22	O	H	11-Cl	CHO	SEM	MNa ⁺ MeOH 481,1	10,01 (s, 1H), 8,10-7,28 (m, 7H), 5,86 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 1,07 (t, 2H), 0,03 (s, 9H)
23	S	5-Cl	H	CHO	SEM	MNa ⁺ 465,1	10,02 (s, 1H), 7,92-7,31 (m, 7H), 6,09 (d, 1H), 5,49 (d, 1H), 3,87-3,67 (m, 2H), 1,01-0,95 (m, 2H), 0,03 (s, 9H)
24	S	H	11-Cl	CHO	SEM	MNa ⁺ 465,1	10,02 (s, 1H), 7,98-7,36 (m, 7H), 6,16 (d, 1H), 5,36 (d, 1H), 3,89-3,71 (m, 2H), 1,08-1,02 (m, 2H), 0,03 (s, 9H)
25	S	H	H	MAA ^b	(CH ₂) ₂ Ph	MH ⁺ 439,3	7,91-6,89 (m, 15H), 4,74-4,35 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,89-2,79 (m, 2H)

a) SEM = (CH₃)₃SiCH₂CH₂OCH₃

b) MAA = CH₃OCOCH=CH

Primjer 3

(1-Metil-1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-il)-metanol (26; Tablica II)

U otopinu aldehida 15 (0,6 mmol) u metanolu (20,0 mL) dodan je, uz miješanje pri 0°C, natrij-bor-hidrid (0,9 mmol). Reakcijska smjesa miješana je jedan sat pri 0°C, potom je zagrijana na sobnu temperaturu i neutralizirana octenom kiselinom. Metanol je uparen pod sniženim tlakom. U ostatak nakon uparavanja dodana je voda i zatim je ekstrahiran diklormetanom. Organski ekstrakt ispran je vodenom otopinom natrijevog klorida, osušen nad bezvodnim Na₂SO₄ i uparen pod sniženim tlakom. Nakon pročišćavanja uparenog ostatka kromatografijom na stupcu silikagela izoliran je kristalni produkt.

Prema gornjem postupku polazeći od spojeva 16-24 priredeni su spojevi:

(1-metil-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-il)-metanol;

(1-fenetil-1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-il)-metanol;

(1-fenetil-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-il)-metanol;

[1-(2-trimetilsilil-etoksimeetil)-1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-il]-metanol;

[1-(2-trimetilsilil-etoksimeetil)-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-il]-metanol;

[5-kloro-1-(2-trimetilsilil-etoksimeetil)-1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-il]-metanol;

[11-kloro-1-(2-trimetilsilil-etoksimeetil)-1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-il]-metanol;

[5-kloro-1-(2-trimetilsilil-etoksimeetil)-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-il]-metanol;

[11-kloro-1-(2-trimetilsilil-etoksimeetil)-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-il]-metanol

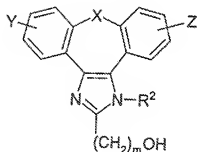
(Tablica II, spojevi 27-35).

Primjer 4

3-(1-Fenetil-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-il)-propan-1-ol (36; Tablica II)

U suspenziju litij-aluminij-hidrida (2,9 mmol) u suhom dietil-eteru (20,0 mL) dokapana je otopina estera 25 (0,65 mmol) u suhom dietil-eteru (5,0 mL). Reakcijska smjesa miješana je 2 sata pri sobnoj temperaturi, potom je suvišak litij-aluminij-hidrida razoren dodatkom dietil-etera i vode. Nastali bijeli talog odfiltriran je, a filtrat je nakon sušenja nad bezvodnim Na₂SO₄ uparen pod sniženim tlakom. Nakon pročišćavanja uparenog ostatka kromatografijom na stupcu silikagela izoliran je uljasti produkt.

Tablica II



Spoj	X	Y	Z	m	R ¹	MS (m/z)	¹ H NMR (ppm)
26	O	H	H	1	Me	MH ⁺ 279,1	7,76-7,25 (m, 8H), 5,57 (s, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,92 (s, 3H) (DMSO-d ₆)
27	S	H	H	1	Me	MH ⁺ 295,2	7,78-7,32 (m, 8H), 5,53 (t, 1H), 4,69 (d, 2H), 3,81 (s, 3H) (DMSO-d ₆)
28	O	H	H	1	(CH ₂) ₂ Ph	MH ⁺ 369,3	-
29	S	H	H	1	(CH ₂) ₂ Ph	MH ⁺ 385,4	7,83-6,95 (m, 13H), 4,75-4,43 (m, 4H), 2,87-2,72 (m, 2H) (CDCl ₃)
30	O	H	H	1	SEM ⁺	MH ⁺ 395,0	7,86-7,31 (m, 8H), 5,70 (t, 1H), 5,63 (s, 2H), 4,75 (d, 2H), 3,69 (t, 2H), 0,94 (t, 2H), 0,03 (s, 9H) (DMSO-d ₆)
31	S	H	H	1	SEM	MH ⁺ 411,0	7,91-7,32 (m, 8H), 5,57-5,45 (m, 2H), 5,07 (s, 2H), 4,31 (br, 1H), 3,71-3,45 (m, 2H), 1,27 (t, 2H), 0,03 (s, 9H) (CDCl ₃)

32	O	5-Cl	H	1	SEM	MNa ⁺ 451,3	8,06-7,18 (m, 7H), 5,69 (br, 2H), 5,43 (s, 2H), 3,88-3,75 (m, 2H), 1,05 (t, 2H), 0,03 (s, 9H) (CDCl ₃)
33	O	H	11-Cl	1	SEM	MNa ⁺ 451,3	8,03-7,30 (m, 7H), 5,61 (br, 2H), 5,20 (s, 2H), 3,88-3,75 (m, 2H), 1,05 (t, 2H), 0,03 (s, 9H) (CDCl ₃)
34	S	5-Cl	H	1	SEM	MH ⁺ 445,1	-
35	S	H	11-Cl	1	SEM	MH ⁺ 445,1	-
36	S	H	H	3	(CH ₂) ₂ Ph	MH ⁺ 413,2	8,01-6,94 (m, 13H), 4,78-4,70 (m, 1H), 4,29-4,19 (m, 1H), 3,66 (t, 2H), 2,80-2,63 (m, 4H), 1,85 (q, 2H) (CDCl ₃)

a) SEM = (CH₃)₃SiCH₂CH₂OCH₃

Primjer 5

- 5 a) *Dimetil-[2-(1-metil-1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-amin*
(I; X = O, Y = Z = H, m = 1, R¹ = (CH₃)₂N(CH₂)₂OCH₃, R² = CH₃)
U otopinu 2-dimetilaminoetilklorid-hidroklorida (2,9 mmol) u 50%-tnom natrijevom hidroksidu (2,5 mL) dodana je katalitička količina benziltriethylamonijeva klorida te otopina alkohola 26 (0,2 mmol) u toluenu (10,0 mL). Reakcijska smjesa je uz snažno miješanje i refluks zagrijavana 3 sata, potom je ohlađena na sobnu temperaturu, razrijeđena vodom te ekstrahirana diklormetanom. Organski ekstrakt ispran je vodom, osušen nad bezvodnim Na₂SO₄ i uparen pod sniženim tlakom. Nakon pročišćavanja uparenog ostatka kromatografijom na stupcu silikagela izoliran je uljasti produkt;
10 ¹H NMR (ppm, CDCl₃): 7,83-7,23 (m, 8H), 4,81 (s, 2H), 4,06 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,17 (t, 2H), 2,77 (s, 6H);
MS (m/z): 350,2 [MH⁺].

- 15 b) *Dimetil-[3-(1-metil-1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-amin*
(I; X = O, Y = Z = H, m = 1, R¹ = (CH₃)₂N(CH₂)₃OCH₃, R² = CH₃)
Reakcijom alkohola 26 (0,2 mmol) i 3-dimetilaminopropilklorid-hidroklorida (2,8 mmol) dobiven je uljasti produkt;
20 ¹H NMR (ppm, CDCl₃): 7,84-7,20 (m, 8H), 4,75 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,72 (t, 2H), 2,99 (t, 2H), 2,68 (s, 6H), 2,13 (qn, 2H);
MS (m/z): 364,3 [MH⁺].

Primjer 6

- 25 a) *Dimetil-[2-(1-metil-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-amin*
(I; X = S, Y = Z = H, m = 1, R¹ = (CH₃)₂N(CH₂)₂OCH₃, R² = CH₃)
U otopinu 2-dimetilaminoetilklorid-hidroklorida (4,9 mmol) u 50%-tnom natrijevom hidroksidu (3,8 mL) dodana je katalitička količina benziltriethylamonijeva klorida te otopina alkohola 27 (0,35 mmol) u toluenu (10,0 mL). Reakcijska smjesa je uz snažno miješanje i refluks zagrijavana 3 sata, potom je ohlađena na sobnu temperaturu, razrijeđena vodom te ekstrahirana diklormetanom. Organski ekstrakt ispran je vodom, osušen nad bezvodnim Na₂SO₄ i uparen pod sniženim tlakom. Nakon pročišćavanja uparenog ostatka kromatografijom na stupcu silikagela izoliran uljasti produkt;
30 ¹H NMR (ppm, CDCl₃): 7,89-7,32 (m, 8H), 4,86-4,83 (m, 2H), 4,02-3,96 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,01 (t, 2H), 2,64 (s, 6H);
MS (m/z): 366,3 [MH⁺].

- 35 b) *Dimetil-[3-(1-metil-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-amin*
(I; X = S, Y = Z = H, m = 1, R¹ = (CH₃)₂N(CH₂)₃OCH₃, R² = CH₃)
Reakcijom alkohola 27 (0,35 mmol) i 3-dimetilaminopropilklorid-hidroklorida (4,9 mmol) dobiven je uljasti produkt;
40 ¹H NMR (ppm, CDCl₃): 7,89-7,28 (m, 8H), 4,82-4,70 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,72-3,67 (m, 2H), 2,68 (t, 2H), 2,45 (s, 6H), 1,98 (qn, 2H);
MS (m/z): 380,3 [MH⁺].

Primjer 7

- 45 a) *Dimetil-[2-(1-fenetil-1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-amin*
(I; X = O, Y = Z = H, m = 1, R¹ = (CH₃)₂N(CH₂)₂OCH₃, R² = C₆H₅CH₂CH₂)
U otopinu 2-dimetilaminoetilklorid-hidroklorida (3,1 mmol) u 50%-tnom natrijevom hidroksidu (2,6 mL) dodana je katalitička količina benziltriethylamonijeva klorida te otopina alkohola 28 (0,22 mmol) u toluenu (10 mL). Reakcijska

smjesa je uz snažno miješanje i refluks zagrijavana 3 sata, potom je ohlađena na sobnu temperaturu, razrijeđena vodom te ekstrahirana diklormetanom. Organski ekstrakt ispran je vodom, osušen nad bezvodnim Na_2SO_4 i uparen pod sniženim tlakom. Nakon pročišćavanja uparenog ostatka kromatografijom na stupcu silikagela izoliran je uljasti produkt;

^1H NMR (ppm, CDCl_3): 7,82-6,99 (m, 13H), 4,61 (t, 2H), 4,43 (s, 2H), 3,99 (t, 2H), 3,23 (t, 2H), 2,97 (t, 2H), 2,84 (s, 6H);
MS(m/z): 440,3 [MH^+].

b) Dimetil-[3-(1-fenetil-1H-8-oks-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-iletoksi)-propil]-amin
(I : $X = \text{O}$, $Y = Z = \text{H}$, $m = 1$, $R^1 = (\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$, $R^2 = \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2$)

Reakcijom alkohola 28 (0,21 mmol) i 3-dimetilaminopropilklorid-hidroklorida (2,9 mmol) dobiven je uljasti produkt;
 ^1H NMR (ppm, CDCl_3): 7,84-7,02 (m, 13H), 4,57 (t, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,66 (t, 2H), 3,09 (t, 2H), 2,98 (t, 2H), 2,75 (s, 6H), 2,21-2,16 (m, 2H);
MS(m/z): 454,3 [MH^+].

Primjer 8

a) Dimetil-[2-(1-fenetil-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-iletoksi)-etil]-amin
(I : $X = \text{S}$, $Y = Z = \text{H}$, $m = 1$, $R^1 = (\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$, $R^2 = \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2$)

U otopinu 2-dimetilaminoetilklorid-hidroklorida (4,2 mmol) u 50%-tnom natrijevom hidroksidu (3,3 mL) dodana je katalitička količina benziltriethylamonijeva klorida te otopina alkohola 29 (0,3 mmol) u toluenu (10 mL). Reakcijska smjesa je uz snažno miješanje i refluks zagrijavana 3 sata, potom je ohlađena na sobnu temperaturu, razrijeđena vodom te ekstrahirana diklormetanom. Organski ekstrakt ispran je vodom, osušen nad bezvodnim Na_2SO_4 i uparen pod sniženim tlakom. Nakon pročišćavanja uparenog ostatka kromatografijom na stupcu silikagela izoliran je uljasti produkt;

^1H NMR (ppm, CDCl_3): 7,86-6,95 (m, 13H), 4,75-4,22 (m, 4H), 3,83-3,68 (m, 2H), 2,92-2,67 (m, 4H), 2,55 (s, 6H);
MS(m/z): 456,3 [MH^+].

b) Dimetil-[3-(1-fenetil-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-iletoksi)-propil]-amin
(I : $X = \text{S}$, $Y = Z = \text{H}$, $m = 1$, $R^1 = (\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$, $R^2 = \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2$)

Reakcijom alkohola 29 (0,5 mmol) i 3-dimetilaminopropilklorid-hidroklorida (7,2 mmol) dobiven je uljasti produkt;
 ^1H NMR (ppm, CDCl_3): 7,87-6,98 (m, 13H), 4,64-4,18 (m, 4H), 3,60 (s, 2H), 2,77-2,74 (m, 4H), 2,49 (s, 6H), 1,99 (m, 2H);
MS(m/z): 470,2 [MH^+].

Primjer 9

a) Dimetil-[2-(1-(2-trimetilsilil-etoksimetil)-1H-8-oks-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-iletoksi)-etil]-amin
(I : $X = \text{O}$, $Y = Z = \text{H}$, $m = 1$, $R^1 = (\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$, $R^2 = (\text{CH}_3)_3\text{Si}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$)

Dimetil-[2-(1H-8-oks-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-iletoksi)-etil]-amin
(I : $X = \text{O}$, $Y = Z = \text{H}$, $m = 1$, $R^1 = (\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$)

U otopinu 2-dimetilaminoetilklorid-hidroklorida (7,5 mmol) u 50%-tnom natrijevom hidroksidu (5,9 mL) dodana je katalitička količina benziltriethylamonijeva klorida te otopina alkohola 30 (0,53 mmol) u toluenu (8 mL). Reakcijska smjesa je uz snažno miješanje i refluks zagrijavana 3 sata, potom je ohlađena na sobnu temperaturu, razrijeđena vodom te ekstrahirana diklormetanom. Organski ekstrakt ispran je vodom, osušen nad bezvodnim Na_2SO_4 i uparen pod sniženim tlakom. Nakon pročišćavanja uparenog ostatka kromatografijom na stupcu silikagela izoliran je dimetil-[2-(1-(2-trimetilsilil-etoksimetil)-1H-8-oks-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-iletoksi)-etil]-amin u obliku uljastog produkta;

^1H NMR (ppm, CDCl_3): 7,84-7,23 (m, 8H), 5,52 (s, 2H), 4,86 (s, 2H), 3,83 (m, 2H), 3,70 (t, 2H), 3,01 (m, 2H), 2,65 (s, 6H), 0,99 (t, 2H), 0,03 (s, 9H);
MS(m/z): 466,3 [MH^+].

U otopinu dimetil-[2-(1-(2-trimetilsilil-etoksimetil)-1H-8-oks-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-iletoksi)-etil]-amina (0,34 mmol) u metanolu (9,0 mL) polako je dodana 0,5 M klorovodična kiselina u metanolu (3,3 mL). Reakcijska smjesa je uz refluks zagrijavana 3 sata, potom je ohlađena na sobnu temperaturu, neutralizirana zasićenom vodenom otopinom natrijevog hidrogenkarbonata, razrijeđena vodom te ekstrahirana diklormetanom. Organski ekstrakt ispran je vodenom otopinom natrijevog klorida, osušen nad bezvodnim Na_2SO_4 i uparen pod sniženim tlakom. Nakon pročišćavanja kromatografijom na stupcu silikagela izoliran je dimetil-[2-(1H-8-oks-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-iletoksi)-etil]-amin u obliku uljastog produkta;

^1H NMR (ppm, CDCl_3): 8,15-7,17 (m, 8H), 4,86 (s, 2H), 3,89 (t, 2H), 3,12 (t, 2H), 2,75 (s, 6H);
MS(m/z): 336,0 [MH^+].

b) Dimetil-[3-[1-(2-trimetilsilil-etoksimitil)-1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-ilmetoksi]-propil]-amin
(I; X = O, Y = Z = H, m = 1, R¹ = (CH₃)₂N(CH₂)₂OCH₃, R² = (CH₃)₃Si(CH₂)₂OCH₃)
Dimetil-[3-(1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-amin
(I; X = O, Y = Z = H, m = 1, R¹ = (CH₃)₂N(CH₂)₂OCH₃, R² = H)

Reakcijom alkohola 30 (0,49 mmol) i 3-dimetilaminopropilklorid-hidroklorida (6,9 mmol) dobiven je dimetil-[3-[1-(2-trimetilsilil-etoksimitil)-1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-ilmetoksi]-propil]-amin u obliku uljastog produkta;
¹H NMR (ppm, CDCl₃): 7,84-7,23 (m, 8H), 5,49 (s, 2H), 4,80 (s, 2H), 3,72-3,67 (m, 4H), 2,81 (t, 2H), 2,55 (s, 6H), 2,03 (qn, 2H), 0,99 (t, 2H), 0,03 (s, 9H);

MS(m/z): 480,3 [MH⁺].

Nakon uklanjanja N-zaštite skupine i pročišćavanja produkta kromatografijom na stupcu silikagela dobiven je dimetil-[3-(1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-amin u obliku uljastog produkta;

¹H NMR (ppm, CDCl₃): 12,32 (s, 1H), 8,17-7,29 (m, 8H), 5,20 (s, 2H), 3,92 (m, 2H), 3,29 (m, 2H), 2,92 (s, 6H), 2,16 (m, 2H);

MS(m/z): 350,1 [MH⁺].

c) 3-[1-(2-Trimetilsilil-etoksimitil)-1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi]-propilamin
(I; X = O, Y = Z = H, m = 1, R¹ = H₂N(CH₂)₂OCH₃, R² = (CH₃)₃Si(CH₂)₂OCH₃)
3-(1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propilamin
(I; X = O, Y = Z = H, m = 1, R¹ = H₂N(CH₂)₂OCH₃, R² = H)

Reakcijom alkohola 30 (0,94 mmol) i 3-aminopropilklorid-hidroklorida (10,0 mmol) dobiven je 3-[1-(2-trimetilsilil-etoksimitil)-1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi]-propilamin u obliku uljastog produkta;
MS(m/z): 452,2 [MH⁺].

Nakon uklanjanja N-zaštite skupine i pročišćavanja produkta kromatografijom na stupcu silikagela dobiven je 3-(1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propilamin u obliku uljastog produkta;
MS(m/z): 322,1 [MH⁺].

Primjer 10

a) Dimetil-[2-[1-(2-trimetilsilil-etoksimitil)-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi]-etil]-amin
(I; X = S, Y = Z = H, m = 1, R¹ = (CH₃)₂N(CH₂)₂OCH₃, R² = (CH₃)₃Si(CH₂)₂OCH₃)
Dimetil-[2-(1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-amin
(I; X = S, Y = Z = H, m = 1, R¹ = (CH₃)₂N(CH₂)₂OCH₃, R² = H)

U otopinu 2-dimetilaminoetilklorid-hidroklorida (7,6 mmol) u 50%-tnom natrijevom hidroksidu (6,0 mL) dodana je katalitička količina benziltriethylamonijeva klorida te otopina alkohola 31 (0,55 mmol) u toluenu (8,0 mL). Reakcijska smjesa je uz snažno miješanje i refluks zagrijavana 3 sata, potom je ohlađena na sobnu temperaturu, razrijeđena vodom te ekstrahirana diklormetanom. Organski ekstrakt ispran je vodom, osušen nad bezvodnim Na₂SO₄ i uparen pod sniženim tlakom. Nakon pročišćavanja uparenog ostatka kromatografijom na stupcu silikagela izoliran je dimetil-[2-[1-(2-trimetilsilil-etoksimitil)-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi]-etil]-amin u obliku uljastog produkta;
¹H NMR (ppm, CDCl₃): 8,15-7,31 (m, 8H), 5,98-5,84 (m, 2H), 5,57-5,35 (m, 2H), 4,41-4,32 (m, 2H), 3,49-3,41 (m, 4H), 2,97 (s, 6H), 0,88 (t, 2H), 0,03 (s, 9H);
MS(m/z): 482,2 [MH⁺].

U otopinu dimetil-[2-[1-(2-trimetilsilil-etoksimitil)-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi]-etil]-amina (0,32 mmol) u metanolu (7,0 mL) polako je dodana 0,5 M klorovodična kiselina u metanolu (3,2 mL). Reakcijska smjesa je uz refluks zagrijavana 3 sata, potom je ohlađena na sobnu temperaturu, neutralizirana zasićenom vodenom otopinom natrijevog hidrogenkarbonata, razrijeđena vodom te ekstrahirana diklormetanom. Organski ekstrakt ispran je vodenom otopinom natrijevog klorida, osušen nad bezvodnim Na₂SO₄ i uparen pod sniženim tlakom. Nakon pročišćavanja kromatografijom na stupcu silikagela izoliran je dimetil-[2-(1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-amin u obliku uljastog produkta;

¹H NMR (ppm, CDCl₃): 8,01-7,37 (m, 8H), 5,34-5,30 (m, 2H), 4,11 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 2,94 (m, 6H);
MS(m/z): 352,3 [MH⁺].

b) Dimetil-[3-[1-(2-trimetilsilil-etoksimitil)-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi]-propil]-amin
(I; X = S, Y = Z = H, m = 1, R¹ = (CH₃)₂N(CH₂)₂OCH₃, R² = (CH₃)₃Si(CH₂)₂OCH₃)
Dimetil-[3-(1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-amin
(I; X = S, Y = Z = H, m = 1, R¹ = (CH₃)₂N(CH₂)₂OCH₃, R² = H)

Reakcijom alkohola 31 (0,58 mmol) i 3-dimetilaminopropilklorid-hidroklorida (8,1 mmol) dobiven je dimetil-[3-[1-(2-trimetilsilil-etoksimitil)-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi]-propil]-amin u obliku uljastog produkta;

¹H NMR (ppm, CDCl₃): 7,95-7,29 (m, 8H), 5,60-5,49 (m, 2H), 4,98-4,87 (m, 2H), 3,83-3,82 (m, 2H), 3,68-3,39 (m, 2H), 3,21-3,18 (m, 2H), 2,82 (s, 6H), 2,26 (m, 2H), 0,91 (t, 2H), 0,03 (s, 9H); MS(*m/z*): 496,4 [MH⁺].

- 5 Nakon uklanjanja *N*-zaštitne skupine i pročišćavanja produkta kromatografijom na stupcu silikagela dobiven je dimetil-3-(*1*H-8-*oks*-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-amin u obliku uljastog produkta;

¹H NMR (ppm, CDCl₃): 12,00 (bs, 1H), 7,97-7,39 (m, 8H), 5,10 (m, 2H), 3,86 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 2,88 (m, 6H), 2,13 (m, 2H); MS(*m/z*): 366,1 [MH⁺].

Primjer 11

a) 3-[5-Kloro-1-(2-trimetilsilil-etoksimetil)-1H-8-oks-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi]-propil]-dimetil-amin

- 15 (I: X = O, Y = 5-Cl, Z = H, m = 1, R¹ = (CH₃)₃N(CH₂)₂OCH₃, R² = (CH₃)₃Si(CH₂)₂OCH₃) 3-(5-Kloro-1H-8-oks-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-dimetil-amin (I: X = O, Y = 5-Cl, Z = H, m = 1, R¹ = (CH₃)₃N(CH₂)₂OCH₃, R² = H)

U otopinu 3-dimetilaminopropil-klorid-hidroklorida (2,1 mmol) u 50%-tnom natrijevom hidroksidu (1,7 mL) dodana je katalitička količina benziltriethylamonijeva klorida te otopina alkohola 32 (0,15 mmol) u toluenu (5,0 mL). Reakcijska smjesa je uz snažno miješanje i refluks zagrijavana 3 sata, potom je ohlađena na sobnu temperaturu, razrijeđena vodom te ekstrahirana diklormetanom. Organski ekstrakt ispran je vodom, osušen nad bezvodnim Na₂SO₄ i uparen pod 20 sniženim tlakom. Nakon pročišćavanja uparenog ostatka kromatografijom na stupcu silikagela izoliran je 3-(5-kloro-1-(2-trimetilsilil-etoksimetil)-1H-8-oks-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-dimetil-amin u obliku uljastog produkta;

25 MS(*m/z*): 514,0 [MH⁺].

Nakon uklanjanja *N*-zaštitne skupine i pročišćavanja produkta kromatografijom na stupcu silikagela dobiven je 3-(5-kloro-1H-8-oks-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-dimetil-amin u obliku uljastog produkta;

30 ¹H NMR (ppm, CDCl₃): 8,17-7,16 (m, 7H), 4,76 (s, 2H), 3,76 (t, 2H), 3,08 (t, 2H), 2,76 (s, 6H), 2,06 (qn, 2H); MS(*m/z*): 384,1 [MH⁺].

b) 3-[5-Kloro-1-(2-trimetilsilil-etoksimetil)-1H-8-oks-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi]-propilamin

- 35 (I: X = O, Y = 5-Cl, Z = H, m = 1, R¹ = H₂N(CH₂)₂OCH₃, R² = (CH₃)₃Si(CH₂)₂OCH₃) 3-(5-Kloro-1H-8-oks-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propilamin (I: X = O, Y = 5-Cl, Z = H, m = 1, R¹ = H₂N(CH₂)₂OCH₃, R² = H)

Reakcijom alkohola 32 (0,46 mmol) i 3-aminopropil-klorid-hidroklorida (6,4 mmol) dobiven je 3-(5-kloro-1-(2-trimetilsilil-etoksimetil)-1H-8-oks-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propilamin u obliku uljastog produkta;

40 MS(*m/z*): 486,1 [MH⁺].

Nakon uklanjanja *N*-zaštitne skupine i pročišćavanja produkta kromatografijom na stupcu silikagela dobiven je 3-(5-kloro-1H-8-oks-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propilamin u obliku uljastog produkta;

MS(*m/z*): 356,2 [MH⁺].

Primjer 12

a) 2-[11-Kloro-1-(2-trimetilsilil-etoksimetil)-1H-8-oks-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi]-etil]-dimetil-amin

- 50 (I: X = O, Y = H, Z = 11-Cl, m = 1, R¹ = (CH₃)₃N(CH₂)₂OCH₃, R² = (CH₃)₃Si(CH₂)₂OCH₃) 2-(11-Kloro-1H-8-oks-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-dimetil-amin (I: X = O, Y = H, Z = 11-Cl, m = 1, R¹ = (CH₃)₃N(CH₂)₂OCH₃, R² = H)

U otopinu 2-dimetilaminoetil-klorid-hidroklorida (3,6 mmol) u 50%-tnom natrijevom hidroksidu (2,9 mL) dodana je katalitička količina benziltriethylamonijeva klorida te otopina alkohola 33 (0,26 mmol) u toluenu (6 mL). Reakcijska smjesa je uz snažno miješanje i refluks zagrijavana 3 sata, potom je ohlađena na sobnu temperaturu, razrijeđena vodom te ekstrahirana diklormetanom. Organski ekstrakt ispran je vodom, osušen nad bezvodnim Na₂SO₄ i uparen pod 55 sniženim tlakom. Nakon pročišćavanja uparenog ostatka kromatografijom na stupcu silikagela izoliran je 2-(11-kloro-1-(2-trimetilsilil-etoksimetil)-1H-8-oks-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-dimetil-amin u obliku uljastog produkta;

MS(*m/z*): 499,9 [MH⁺].

60 U otopinu 2-[11-kloro-1-(2-trimetilsilil-etoksimetil)-1H-8-oks-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi]-etil]-dimetil-amina (0,13 mmol) u metanolu (3,0 mL) polako je dodana 0,5 M klorovodična kiselina u metanolu (1,3 mL).

Reakcijska smjesa je uz refluks zagrijavana 3 sata, potom je ohlađena na sobnu temperaturu, neutralizirana zasićenom vodenom otopinom natrijevog hidrogenkarbonata, razrijeđena vodom te ekstrahirana diklormetanom. Organski ekstrakt ispran je vodenom otopinom natrijevog klorida, osušen nad bezvodnim Na_2SO_4 i uparen pod sniženim tlakom. Nakon pročišćavanja kromatografijom na stupcu silikagela izoliran je [2-(11-kloro-1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-
 5 -ilmetoksi)-etil]-dimetil-amin u obliku uljastog produkta;
 $^1\text{H NMR}$ (ppm, CDCl_3): 8,12-7,15 (m, 7H), 4,86 (s, 2H), 3,88 (t, 2H), 3,06 (t, 2H), 2,70 (s, 6H);
 $\text{MS}(m/z)$: 370,1 [MH^+].

b) {3-[11-Kloro-1-(2-trimetilsilil-etoksimetil)-1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi]-propil]-dimetil-
 10 -amin
 (I; $X = \text{O}$, $Y = \text{H}$, $Z = 11\text{-Cl}$, $m = 1$, $R^1 = (\text{CH}_3)_3\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$, $R^2 = (\text{CH}_3)_2\text{Si}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$)
 {3-(11-Kloro-1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-dimetil-amin
 (I; $X = \text{O}$, $Y = \text{H}$, $Z = 11\text{-Cl}$, $m = 1$, $R^1 = (\text{CH}_3)_3\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$)
 Reakcijom alkohola 33 (9,15 mmol) i 3-dimetilaminopropil-klorid-hidroklorida (2,1 mmol) dobiven je {3-[11-kloro-1-
 15 -(2-trimetilsilil-etoksimetil)-1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-dimetil-amin u obliku uljastog
 produkta;
 $\text{MS}(m/z)$: 514,2 [MH^+].

Nakon uklanjanja N-zaštitne skupine i pročišćavanja produkta kromatografijom na stupcu silikagela dobiven je {3-(11-
 20 -kloro-1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-dimetil-amin u obliku uljastog produkta;
 $\text{MS}(m/z)$: 384,1 [MH^+].

Primjer 13

a) {2-[5-Kloro-1-(2-trimetilsilil-etoksimetil)-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi]-etil]-dimetil-amin
 (I; $X = \text{S}$, $Y = 5\text{-Cl}$, $Z = \text{H}$, $m = 1$, $R^1 = (\text{CH}_3)_3\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$, $R^2 = (\text{CH}_3)_2\text{Si}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$)
 {2-(5-Kloro-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-dimetil-amin
 (I; $X = \text{S}$, $Y = 5\text{-Cl}$, $Z = \text{H}$, $m = 1$, $R^1 = (\text{CH}_3)_3\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$)
 U otopinu 2-dimetilaminocetil-klorid-hidroklorida (4,8 mmol) u 50%-tnom natrijevom hidroksidu (3,8 mL) dodana je
 30 katalitička količina benziltriethylamonijeva klorida te otopina alkohola 34 (0,35 mmol) u toluenu (10,0 mL). Reakcijska
 smjesa je uz snažno miješanje i refluks zagrijavana 3 sata, potom je ohlađena na sobnu temperaturu, razrijeđena vodom
 te ekstrahirana diklormetanom. Organski ekstrakt ispran je vodom, osušen nad bezvodnim Na_2SO_4 i uparen pod
 sniženim tlakom. Nakon pročišćavanja uparenog ostatka kromatografijom na stupcu silikagela izoliran je {2-[5-kloro-1-
 35 -(2-trimetilsilil-etoksimetil)-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi]-etil]-dimetil-amin u obliku uljastog
 produkta;
 $\text{MS}(m/z)$: 516,5 [MH^+].

U otopinu {2-[5-kloro-1-(2-trimetilsilil-etoksimetil)-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi]-etil]-dimetil-
 40 amina (0,21 mmol) u metanolu (6,0 mL) polako je dodana 0,5 M klorovodična kiselina u metanolu (2,0 mL). Reakcijska
 smjesa je uz refluks zagrijavana 3 sata, potom je ohlađena na sobnu temperaturu, neutralizirana zasićenom vodenom
 otopinom natrijevog hidrogenkarbonata, razrijeđena vodom te ekstrahirana s diklormetanom. Organski ekstrakt ispran
 je vodenom otopinom natrijevog klorida, osušen nad bezvodnim Na_2SO_4 i uparen pod sniženim tlakom. Nakon
 pročišćavanja kromatografijom na stupcu silikagela izoliran je {2-[5-kloro-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-
 45 -ilmetoksi)-etil]-dimetil-amin u obliku uljastog produkta;
 $\text{MS}(m/z)$: 386,1 [MH^+].

b) {3-[5-Kloro-1-(2-trimetilsilil-etoksimetil)-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi]-propil]-dimetil-amin
 (I; $X = \text{S}$, $Y = 5\text{-Cl}$, $Z = \text{H}$, $m = 1$, $R^1 = (\text{CH}_3)_3\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$, $R^2 = (\text{CH}_3)_2\text{Si}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$)
 {3-(5-Kloro-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-dimetil-amin (I; $X = \text{S}$, $Y = 5\text{-Cl}$, $Z = \text{H}$,
 50 $m = 1$, $R^1 = (\text{CH}_3)_3\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$)
 Reakcijom alkohola 34 (0,34 mmol) i 3-dimetilaminopropil-klorid-hidroklorida (4,8 mmol) dobiven je {3-[5-kloro-1-(2-
 trimetilsilil-etoksimetil)-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi]-propil]-dimetil-amin u obliku uljastog
 produkta;
 55 $\text{MS}(m/z)$: 530,2 [MH^+].

Nakon uklanjanja N-zaštitne skupine i pročišćavanja produkta kromatografijom na stupcu silikagela dobiven je
 {3-(5-kloro-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-dimetil-amin u obliku uljastog produkta;
 $\text{MS}(m/z)$: 400,0 [MH^+].

Primjer 14

Dimetil-[3-(1-fenetil-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-il)-propoksi]-propil-amin
 (I, X = S, Y = Z = H, m = 3, R¹ = (CH₂)₃N(CH₂)₂O(CH₂)₂CH₃, R² = C₆H₅CH₂CH₃)

- 5 U otopinu 2-dimetilaminopropilklorid-hidroklorida (2,6 mmol) u 50%-nom natrijevom hidroksidu (2,2 mL) dodana je katalitička količina benziltriethylamonijeva klorida te otopina alkohola 36 (0,19 mmol) u toluenu (5,0 mL). Reakcijska smjesa je uz snažno miješanje i refluks zagrijavana 5 sati. Potom je ohlađena na sobnu temperaturu, razrijeđena vodom te ekstrahirana diklormetanom. Organski ekstrakt ispran je vodom, osušen nad bezvodnim Na₂SO₄ i uparen pod sniženim tlakom. Nakon pročišćavanja uparenog ostatka kromatografijom na stupcu silikagela izoliran je uljasti
 10 produkt;
 MS(m/z): 498,4 [MH⁺].

PRIPRAVA POLAZNIH SPOJEVA

15 Postupak A

1H-8-Oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen (I; Tablica III)

- U otopinu *dibenzo[b,f]oksepin-10,11-diona* (9,6 mmol) u octenoj kiselini (30,0 mL) dodan je amonijev acetat (96,0 mmol) i paraformalhidrid (11,5 mmol). Reakcijska smjesa je uz miješanje i refluks zagrijavana 4 sata, potom je
 20 ohlađena na sobnu temperaturu, razrijeđena vodom, neutralizirana amonijevim hidroksidom te ekstrahirana etil-acetatom. Organski ekstrakt ispran je vodenom otopinom natrijevog klorida, osušen nad bezvodnim Na₂SO₄ i uparen pod sniženim tlakom. Nakon pročišćavanja uparenog ostatka kromatografijom na stupcu silikagela izoliran je kristalni produkt.

Prema gornjem postupku polazeći od spojeva:

- 25 *dibenzo[b,f]tiepin-10,11-diona*;
2-kloro-dibenzo[b,f]oksepin-10,11-diona;
2-kloro-dibenzo[b,f]tiepin-10,11-diona
 priređeni su:

- 30 *1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen*;
5-kloro-1H-8-oks-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen;
5-kloro-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen
 (Tablica III, spojevi 2-4).

Postupak B

- 35 *1-Metil-1H-8-oks-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen* (5; Tablica III)

- U otopinu spoja 1 (2,8 mmol) u suhom tetrahidrofuranu (20,0 mL) dodana je, uz miješanje pri 0°C, 60%-tna suspenzija natrijevog hidrida u mineralnome ulju (8,4 mmol). Reakcijska smjesa miješana je 30 minuta pri 0°C, zatim je dodan metil-jodid (4,2 mmol) i reakcijska smjesa je uz miješanje i refluks zagrijavana još 5 sati, potom je ohlađena na sobnu
 40 temperaturu, razrijeđena vodom te ekstrahirana diklormetanom. Organski ekstrakt ispran je vodenom otopinom natrijevog klorida, osušen nad bezvodnim Na₂SO₄ i uparen pod sniženim tlakom. Nakon pročišćavanja uparenog ostatka kromatografijom na stupcu silikagela izoliran je kristalni produkt.

- Prema gornjem postupku polazeći od spoja 2 priređen je *1-metil-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen* (6; Tablica III).

45 Postupak C

1-Fenetil-1H-8-oks-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen (7; Tablica III)

- U otopinu spoja 1 (2,6 mmol) u suhom tetrahidrofuranu (20,0 mL) dodana je, uz miješanje pri 0°C, 60%-tna suspenzija natrijevog hidrida u mineralnome ulju (8,0 mmol). Reakcijska smjesa miješana je 30 minuta pri 0°C, zatim je dodan 2-fenetil-bromid (5,2 mmol) i katalitička količina tetra-*n*-butilamonijeva jodida i reakcijska smjesa je uz miješanje i refluks zagrijavana 5 sati, potom je ohlađena na sobnu temperaturu, razrijeđena vodom te ekstrahirana diklormetanom. Organski ekstrakt ispran je vodenom otopinom natrijevog klorida, osušen nad bezvodnim Na₂SO₄ i uparen pod sniženim tlakom. Nakon pročišćavanja uparenog ostatka kromatografijom na stupcu silikagela izoliran je kristalni produkt.
 55 Prema gornjem postupku polazeći od spoja 2 priređen je *1-fenetil-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen* (8; Tablica III).

Postupak D

- 60 *1-(2-Trimetilstilil-etoksimetil)-1H-8-oks-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen* (9; Tablica III)

U otopinu spoja 1 (1,1 mmol) u suhom tetrahidrofuranu (7,0 mL) dodana je, uz miješanje pri 0°C, 60%-tna suspenzija natrijevog hidrida u mineralnome ulju (3,2 mmol). Reakcijska smjesa miješana je 30 minuta pri 0°C, zatim je dodan

2-(trimetilsilil)etoksimetil-klorid (1,1 mmol) i reakcijska smjesa miješana je još 3 sata na sobnoj temperaturi, potom je razrijeđena vodom te ekstrahirana diklormetanom. Organski ekstrakt ispran je vodenom otopinom natrijevog klorida, osušen nad bezvodnim Na_2SO_4 i uparen pod sniženim tlakom. Nakon pročišćavanja uparenog ostatka kromatografijom na stupcu silikagela izoliran je kristalni produkt.

Prema gornjem postupku polazeći od spoja 2 priređen je

1-(2-trimetilsilil-etoksimetil)-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen (10; Tablica III).

Polazeći od spoja 3 priređeni su izomeri:

5-kloro-1-(2-trimetilsilil-etoksimetil)-1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen;

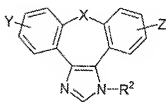
11-kloro-1-(2-trimetilsilil-etoksimetil)-1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen,

a polazeći od spoja 4 priređeni su izomeri:

5-kloro-1-(2-trimetilsilil-etoksimetil)-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen;

11-kloro-1-(2-trimetilsilil-etoksimetil)-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen (Tablica III, spojevi 11-14).

Tablica III

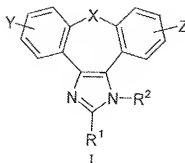


Spoj	X	Y	Z	R ²	MS (m/z)	¹ H NMR (ppm)
1	O	H	H	H	MH ⁺ 235,4	12,92 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,65-7,26 (m, 8H) (DMSO-d ₆)
2	S	H	H	H	MH ⁺ 250,8	12,91 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,84-7,35 (m, 8H) (DMSO-d ₆)
3	O	5-Cl	H	H	MH ⁺ 268,8	13,03 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,75-7,29 (m, 7H) (DMSO-d ₆)
4	S	5-Cl	H	H	MH ⁺ 284,9	13,06 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,77-7,42 (m, 7H) (DMSO-d ₆)
5	O	H	H	Me	MH ⁺ 249,2	7,95 (s, 1H), 7,91-7,21 (m, 8H), 3,95 (s, 3H) (CDCl ₃)
6	S	H	H	Me	MH ⁺ 265,1	7,94-7,28 (m, 9H), 3,88 (s, 3H) (CDCl ₃)
7	O	H	H	(CH ₂) ₂ Ph	MH ⁺ 339,3	7,96-7,09 (m, 14H), 4,55 (t, 2H), 3,1 i (t, 2H) (CDCl ₃)
8	S	H	H	(CH ₂) ₂ Ph	MH ⁺ 355,3	8,25 (s, 1H), 7,98-7,03 (m, 13H), 4,73-4,44 (m, 2H), 2,98 (t, 2H) (CDCl ₃)
9	O	H	H	SEM*	MH ⁺ 365,2	8,38 (s, 1H), 7,92-7,20 (m, 8H), 5,50 (s, 2H), 3,77 (t, 2H), 0,99 (t, 2H), 0,03 (s, 9H) (CDCl ₃)
10	S	H	H	SEM	MH ⁺ 381,3	8,57 (s, 1H), 8,01-7,37 (m, 8H), 5,62-5,38 (m, 2H), 3,92-3,66 (m, 2H), 1,06-0,95 (m, 2H), 0,03 (s, 9H) (CDCl ₃)
11	O	5-Cl	H	SEM	MH ⁺ 399,1	8,49 (s, 1H), 8,37-7,21 (m, 7H), 5,55 (s, 2H), 3,82 (t, 2H), 1,04 (t, 2H), 0,03 (s, 9H) (CDCl ₃)
12	O	H	11-Cl	SEM	MH ⁺ 399,1	8,48 (s, 1H), 7,97-7,27 (m, 7H), 5,53 (s, 2H), 3,83 (t, 2H), 1,07 (t, 2H), 0,03 (s, 9H) (CDCl ₃)
13	S	5-Cl	H	SEM	MH ⁺ 415,0	8,36 (s, 1H), 8,00-7,33 (m, 7H), 5,59-5,48 (m, 2H), 3,93-3,84 (m, 1H), 3,75-3,66 (m, 1H), 1,08-1,03 (m, 2H), 0,03 (s, 9H) (CDCl ₃)
14	S	H	11-Cl	SEM	MH ⁺ 414,9	8,40 (s, 1H), 8,07-7,33 (m, 7H), 5,67-5,49 (m, 2H), 3,93-3,81 (m, 2H), 1,10 (m, 2H), 0,03 (s, 9H) (CDCl ₃)

a) SEM = (CH₃)₂SiCH₂CH₂OCH₂

PATENTNI ZAHTEJEVI

1. Spoj formule I

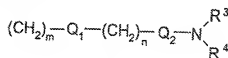


5 naznačen time da

X može biti CH_2 , ili heteroatom kao O, S, $\text{S}(=\text{O})$, $\text{S}(=\text{O})_2$, ili NR^3 gdje je R^3 vodik ili zaštitna skupina;

Y i Z neovisno jedan o drugom označavaju jedan ili više istovjetnih ili različitih supstituenata vezanih na bilo koji raspoloživi ugljikov atom, a koji mogu biti halogen, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkil, $\text{C}_7\text{-C}_6$ -alkenil, $\text{C}_2\text{-C}_4$ -alkinil, halo- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkil, hidroksi, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkoksi, trifluorometoksi, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkanoil, amino, amino- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkil, $N\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{-alkil)amino}$, $N,N\text{-di(C}_1\text{-C}_4\text{-alkil)amino}$, tiol, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkiltio, sulfonil, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkilsulfonil, sulfinil, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkilsulfinil, karboksi, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkoksikarbonil, cijano, nitro;

15 R^1 može biti halogen, hidroksi, $\text{C}_1\text{-C}_7$ -alkoksi, ariloksi, amino, $N\text{-(C}_1\text{-C}_7\text{-alkil)amino}$, $N,N\text{-di(C}_1\text{-C}_7\text{-alkil)amino}$, $\text{C}_1\text{-C}_7$ -alkilamino, amino- $\text{C}_1\text{-C}_7$ -alkoksi, $\text{C}_1\text{-C}_7$ -alkanoil, aroil, $\text{C}_1\text{-C}_7$ -alkanoiloksi, karboksi, po potrebi supstituiran $\text{C}_1\text{-C}_7$ -alkoksikarbonil ili ariloksikarbonil, karbamoil, $N\text{-(C}_1\text{-C}_7\text{-alkil)karbamoil}$, ili supstituent prikazan formulom II:



II

20 gdje

R^3 i R^4 istovremeno ili neovisno jedan o drugom mogu biti vodik, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkil, aril ili zajedno s N imaju značenje po potrebi supstituiranog heterocikla ili heteroarila;

m ima značenje cijelog broja od 1 do 3;

n ima značenje cijelog broja od 0 do 3;

25 Q_1 i Q_2 neovisno jedan o drugom imaju značenje kisika, sumpora ili skupine:



gdje supstituenti

30 Y_1 i Y_2 neovisno jedan o drugom mogu biti vodik, halogen, po potrebi supstituiran $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkil ili aril, hidroksi, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkoksi, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkanoil, tiol, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkiltio, sulfonil, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkilsulfonil, sulfinil, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkilsulfinil, cijano, nitro, ili zajedno čine karbonilnu ili imino skupinu;

R^2 ima značenje vodika, po potrebi supstituiranog ($\text{C}_1\text{-C}_7$ -alkila ili arila) ili zaštitne skupine: formil, $\text{C}_1\text{-C}_7$ -alkanoil, $\text{C}_1\text{-C}_7$ -alkoksikarbonil, arilalkiloksikarbonil, aroil, arilalkil, $\text{C}_1\text{-C}_7$ -alkilsilil; kao i na njihove farmakološki prihvatljive soli i solvate.

2. Spoj prema zahtjevu 1. naznačen time da X ima značenje S ili O.

3. Spoj prema zahtjevu 2. naznačen time da Y i Z imaju značenje H ili Cl.

4. Spoj prema zahtjevu 3. naznačen time da R^1 ima značenje CHO ili $\text{CH}_3\text{OCOCH}=\text{CH}$, a R^2 ima značenje H, CH_3 , $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2$ ili $(\text{CH}_2)_6\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$.

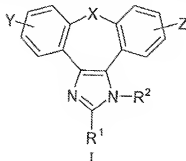
5. Spoj prema zahtjevu 3. naznačen time da R^1 ima značenje $(\text{CH}_2)_6\text{OH}$, a R^2 ima značenje H, CH_3 , $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2$ ili $(\text{CH}_2)_6\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$.

6. Spoj prema zahtjevu 5. naznačen time da simbol m ima značenje 1 ili 3.

7. Spoj prema zahtjevu 3. naznačen time da R^1 ima značenje formule II.

8. Spoj prema zahtjevu 7. naznačen time da simbol m ima značenje 1 ili 3, Q₁ značenje O, n značenje 1 ili 2, Q₂ značenje CH₃, R² ima značenje H, CH₃, C₆H₅CH₂CH₂ ili (CH₃)₃SiCH₂CH₂OCH₃, a R³ i R⁴ imaju značenje H ili CH₃.
9. Selektirani spojevi prema zahtjevu 4.:
- 1-Metil-1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-karbaldehid;
 - 1-Metil-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-karbaldehid;
 - 1-Fenetil-1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-karbaldehid;
 - 1-Fenetil-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-karbaldehid;
 - 1-(2-Trimetilsilil-etoksimetil)-1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-karbaldehid;
 - 1-(2-Trimetilsilil-etoksimetil)-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-karbaldehid;
 - 5-Kloro-1-(2-trimetilsilil-etoksimetil)-1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-karbaldehid;
 - 11-Kloro-1-(2-trimetilsilil-etoksimetil)-1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-karbaldehid;
 - 5-Kloro-1-(2-trimetilsilil-etoksimetil)-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-karbaldehid;
 - 11-Kloro-1-(2-trimetilsilil-etoksimetil)-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-karbaldehid;
 - 3-(1-Fenetil-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-il)-akrilna kiselina metilni ester.
10. Selektirani spojevi prema zahtjevu 6.:
- (1-Metil-1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-il)-metanol;
 - (1-Metil-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-il)-metanol;
 - (1-Fenetil-1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-il)-metanol;
 - (1-Fenetil-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-il)-metanol;
 - 1-(2-Trimetilsilil-etoksimetil)-1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-il)-metanol;
 - 1-(2-Trimetilsilil-etoksimetil)-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-il)-metanol;
 - 5-Kloro-1-(2-trimetilsilil-etoksimetil)-1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-il)-metanol;
 - 11-Kloro-1-(2-trimetilsilil-etoksimetil)-1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-il)-metanol;
 - 5-Kloro-1-(2-trimetilsilil-etoksimetil)-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-il)-metanol;
 - 11-Kloro-1-(2-trimetilsilil-etoksimetil)-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-il)-metanol;
 - 3-(1-Fenetil-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-il)-propan-1-ol.
11. Selektirani spojevi i soli prema zahtjevu 8.:
- Dimetil-[2-(1-metil-1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-amin;
 - Dimetil-[3-(1-metil-1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-amin;
 - Dimetil-[2-(1-metil-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-amin;
 - Dimetil-[3-(1-metil-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-amin;
 - Dimetil-[2-(1-fenetil-1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-amin;
 - Dimetil-[3-(1-fenetil-1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-amin;
 - Dimetil-[2-(1-fenetil-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-amin;
 - Dimetil-[3-(1-fenetil-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-amin;
 - Dimetil-[2-(1-(2-trimetilsilil-etoksimetil)-1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-amin;
 - Dimetil-[2-(1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-amin;
 - Dimetil-[3-(1-(2-trimetilsilil-etoksimetil)-1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-amin;
 - Dimetil-[3-(1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-amin;
 - Dimetil-[3-(1-(2-trimetilsilil-etoksimetil)-1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-amin;
 - Dimetil-[3-(1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-amin;
 - Dimetil-[2-(1-(2-trimetilsilil-etoksimetil)-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-amin;
 - Dimetil-[2-(1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-amin;
 - Dimetil-[3-(1-(2-trimetilsilil-etoksimetil)-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-amin;
 - Dimetil-[3-(1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-amin;
 - 3-(5-Kloro-1-(2-trimetilsilil-etoksimetil)-1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-dimetil-amin;
 - 3-(5-Kloro-1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-dimetil-amin;
 - 3-(5-Kloro-1-(2-trimetilsilil-etoksimetil)-1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propilamin;
 - 3-(5-Kloro-1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propilamin;
 - 3-(11-Kloro-1-(2-trimetilsilil-etoksimetil)-1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-dimetil-amin;
 - 3-(11-Kloro-1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-dimetil-amin;
 - 3-(11-Kloro-1-(2-trimetilsilil-etoksimetil)-1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-dimetil-amin;
 - 3-(11-Kloro-1H-8-oksa-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-dimetil-amin;
 - 3-(5-Kloro-1-(2-trimetilsilil-etoksimetil)-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-dimetil-amin;
 - 3-(5-Kloro-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-etil]-dimetil-amin;
 - 3-(5-Kloro-1-(2-trimetilsilil-etoksimetil)-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-dimetil-amin;
 - 3-(5-Kloro-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-ilmetoksi)-propil]-dimetil-amin;

- Dimetil-3-[3-(1-fenetil-1H-8-tia-1,3-diaza-dibenzo[e,h]azulen-2-il)-propoksij]-propil]-amin.
12. Postupak za pripremu spojeva formule I



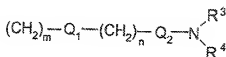
gdje

X može biti CH_2 , ili heteroatom kao O, S, $\text{S}(=\text{O})$, $\text{S}(=\text{O})_2$, ili NR^a gdje je R^a vodik ili zaštitna skupina;

Y i Z neovisno jedan o drugom označavaju jedan ili više istovjetnih ili različitih supstituenata vezanih na bilo koji raspoloživi ugljikov atom, a koji mogu biti halogen, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkil, $\text{C}_2\text{-C}_4$ -alkenil, $\text{C}_2\text{-C}_4$ -alkinil, halo- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkil, hidroksi, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkoksi, trifluorometoksi, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkanoil, amino, amino- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkil, N -($\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkil)amino, N,N -di($\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkil)amino, tiol, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkiltio, sulfonyl, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkilsulfonyl, sulfonil, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkilsulfinil, karboksi, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkoksikarbonil, cijano, nitro;

R^1 može biti halogen, hidroksi, $\text{C}_1\text{-C}_7$ -alkoksi, ariloksi, amino, N -($\text{C}_1\text{-C}_7$ -alkil)amino, N,N -di($\text{C}_1\text{-C}_7$ -alkil)amino, $\text{C}_1\text{-C}_7$ -alkilamino, amino- $\text{C}_1\text{-C}_7$ -alkoksi, $\text{C}_1\text{-C}_7$ -alkanoil, aroil, $\text{C}_1\text{-C}_7$ -alkanciloksi, karboksi, po potrebi supstituiran $\text{C}_1\text{-C}_7$ -alkiloksikarbonil ili ariloksikarbonil, karbamoi, N -($\text{C}_1\text{-C}_7$ -alkil)karbamoi,

ili supstituent prikazan formulom II:



II

gdje

R^3 i R^4 istovremeno ili neovisno jedan o drugom mogu biti vodik, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkil, aril ili zajedno s N imaju značenje po potrebi supstituiranog heterocikla ili heteroarila;

m ima značenje cijelog broja od 1 do 3;

n ima značenje cijelog broja od 0 do 3;

Q_1 i Q_2 neovisno jedan o drugom imaju značenje kisika, sumpora ili skupine:

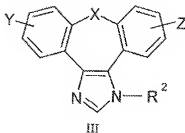


gdje supstituenti

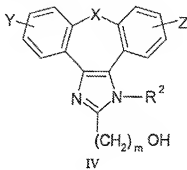
Y_1 i Y_2 neovisno jedan o drugom mogu biti vodik, halogen, po potrebi supstituiran $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkil ili aril, hidroksi, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkoksi, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkanoil, tiol, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkiltio, sulfonyl, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkilsulfonyl, sulfonil, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkilsulfinil, cijano, nitro, ili zajedno čine karbonilnu ili imino skupinu;

R^2 ima značenje vodika, po potrebi supstituiranog ($\text{C}_1\text{-C}_7$ -alkila ili arila) ili zaštitne skupine: formil, $\text{C}_1\text{-C}_7$ -alkanoil, $\text{C}_1\text{-C}_7$ -alkoksikarbonil, arilalkiloksikarbonil, aroil, arilalkil, $\text{C}_1\text{-C}_7$ -alkilsilil; kao i na njihove farmakološki prihvatljive soli i solvate naznačen time da postupak pripreme uključuje:

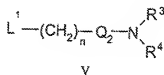
- a) za spojeve formule I, gdje R^1 ima značenje CHO formiliranje spojeva formule III:



- b) za spojeve formule I, gdje Q_1 ima značenje -O-
reakciju alkohola formule IV

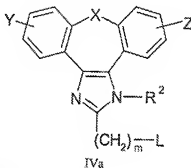


sa spojevinima formule V:

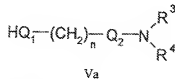


gdje L^1 ima značenje odlazeće skupine

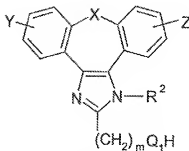
- c) za spojeve formule I, gdje Q_1 ima značenje -O-, -NH-, -S-, ili -C≡C-
reakciju spojeva formule IVa:



gdje L ima značenje odlazeće skupine
sa spojevinima formule Va:



- d) za spojeve gdje Q_1 ima značenje -O-, -NH- ili -S-
reakciju spojeva formule IVb:



IVb

sa spojevinama formule V, gdje L¹ ima značenje odlazeće skupine

- 5 e) za spojeve gdje Q₁ ima značenje -C=C- reakciju spojeva formule IVb, gdje Q₁ ima značenje karbonila, sa fosforim ilidima.
13. Upotreba spojeva formule I prema zahtjevima 4. i 5. naznačena time da se takvi spojevi koriste kao međuprodukti za pripremu novih spojeva 1,3-diaza dibenzoazulenskog reda s anti-inflamatornim djelovanjem.
- 10 14. Upotreba spojeva formule I prema zahtjevu 7. naznačena time da se takvi spojevi upotrebljavaju u liječenju i profilaksi bilo kojeg patološkog stanja ili bolesti izazvanog prekomjernom nereguliranom produkcijom citokina ili medijatora upale s time da se netoksična doza pogodnih farmaceutskih pripravaka može aplicirati per os, parenteralno ili lokalno.

15 SAŽETAK

Ovaj izum odnosi se na derivate 1,3-diaza-dibenzoazulena, njihove farmakološki prihvatljive soli i solvate, postupke i međuprodukte za njihovu pripremu, kao i na njihove anti-inflamatorne učinke, a posebno na inhibiciju produkcije faktora nekroze tumora- α (TNF- α od engl. tumor necrosis factor- α), inhibiciju produkcije interleukina-1 (IL-1) te na njihovo analgetsko djelovanje.

20